

Manejo de reações adversas dermatológicas em pacientes submetidos à terapia quimioterápica antineoplásica

Management of dermatological adverse reactions in patients undergoing antineoplastic chemotherapy

Carolina Dias Schaffer¹, Jane Beatriz Limberger^{*2}

¹Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Franciscana (UNF), Santa Maria, RS; ²Acadêmica do Curso de Farmácia Industrial e Mestre em Química pela Universidade Federal de Santa Maria – UFSM, RS e Professora do Curso de Farmácia da Universidade Franciscana – UNF, Santa Maria, RS

Resumo

Objetivo: o presente estudo tem como objetivo reunir recomendações de cuidados considerando a prevenção e tratamento de lesões de pele induzidas pelo tratamento com quimioterápicos antineoplásicos, de acordo com os estudos e consensos atuais. **Metodologia:** realizou-se um estudo bibliográfico para levantamento das relações entre os principais fármacos antineoplásicos e suas intercorrências dermatológicas, bem como seus respectivos manejos, para subsidiar a orientação e aconselhamento aos profissionais de saúde que acompanham o paciente oncológico. **Resultado:** os principais problemas dermatológicos decorrentes do uso de antineoplásicos correspondem às lesões de pele, tais como a descoloração, hiperpigmentação, fotossensibilidade, eritemas, descamação e prurido. Também são recorrentes os efeitos adversos que acometem os pelos e cabelos, resultando em alopecia, e a modificação do crescimento e lesões nas unhas. Tratamentos específicos para cada caso são capazes de amenizar ou reverter os problemas. **Conclusão:** as reações adversas aos medicamentos envolvendo quimioterapia são frequentes na prática oncológica, e variam em termos de frequência e gravidade, atingindo diversos anexos cutâneos. O adequado manejo destes efeitos melhora a integridade da pele e demais estruturas, proporcionando a esses pacientes a melhoria da autoestima e da qualidade de vida.

Palavras chave: antineoplásicos; pele e tecido subcutâneo; hipersensibilidade a drogas; exantema; qualidade de vida.

Abstract

Objective: the present study aims to gather care recommendations considering the prevention and treatment of skin lesions induced by treatment with antineoplastic chemotherapy, according to current studies and consensus. **Methodology:** a bibliographical study was carried out to survey the relationships between the main antineoplastic drugs and their dermatological interurrences, as well as their respective management, to subsidize the guidance and counselling of health professionals who treat cancer patients. **Result:** the main dermatological problems arising from the use of antineoplastic agents correspond to skin lesions, such as discoloration, hyperpigmentation, photosensitivity, erythema, scaling and pruritus. Adverse effects that affect hair and body hair are also recurrent, resulting in alopecia, and the modification of growth and lesions on the nails. Specific treatments for each case can alleviate or reverse the problems. **Conclusion:** adverse drug reactions involving chemotherapy are frequent in oncology practice, and vary in terms of frequency and severity, affecting various skin appendages. Proper management of these effects improves the integrity of the skin and other structures, providing these patients with improved self-esteem and quality of life.

Keywords: antineoplastics; skin and subcutaneous tissue; hypersensitivity to drugs; exanthema; quality of life.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, com o avanço dos tratamentos oncológicos, percebemos um aumento importante da sobrevivência dos pacientes com câncer, além de uma superioridade em termos de segurança e eficácia desses novos tratamentos. Novas modalidades terapêuticas para tumores malignos hematológicos ou sólidos acabam por impactar nos desfechos do tratamento oncológico, mas também acarretam morbidades que interferem de forma

negativa na qualidade de vida desses pacientes (FABRA *et al.*, 2018).

O tratamento oncológico está associado ao surgimento de uma série de efeitos colaterais, incluindo os cutâneos, que além de um problema estético, representam uma fonte de desconforto e de dor, podendo ser a porta de entrada para infecções e complicações sistêmicas. Pacientes tratados com terapia antineoplásica são candidatos ao desenvolvimento de potenciais reações adversas devido a poliquimioterapia, associada à estreita margem de segurança dos medicamentos em uso e o tratamento prolongado (SILVA *et al.*, 2018). No entanto, com cuidados adequados com a pele, em associação com tratamentos farmacológicos, essas reações

Correspondente/Corresponding: *Jane Beatriz Limberger – End.: Rua dos Andradas, nº 1614, Cep: 97010-032 – Santa Maria – RS – BR. – Tel.: (55) 3220 – 1200 – E-mail: janebeatriz@ufn.edu.br

podem ser adequadamente manejadas (DRENO *et al.*, 2013).

São sinais e sintomas comumente observados a desidratação da pele, hiperpigmentação, prurido, descamação na face e alopecia, especialmente durante o tratamento com quimioterapia. Os objetivos terapêuticos do manejo de reações cutâneas incluem a manutenção da integridade da pele, limpeza, conforto e redução da dor, proteção contra trauma, prevenção e manejo de infecção, e a promoção de um ambiente úmido para cicatrização de feridas (MCQUESTION, 2006).

Técnicas de hidratação cosmética colaboram de maneira essencial, tornando-se um apoio ao tratamento. Atualmente, existem diferentes técnicas estéticas, produtos cosméticos e acessórios de beleza que podem ser adotados para melhorar as consequências que o tratamento do câncer deixou. A aplicação dessas técnicas cosméticas baseia-se na neutralização da sequelas de desidratação e na melhoria da aparência física da pele (ALVAREZ, 2013).

O presente artigo tem por objetivo descrever os cuidados com a pele e tratamentos farmacológicos eficazes no manejo de efeitos adversos dermatológicos em pacientes realizando tratamento oncológico, considerando sinais e sintomas após administração de medicamentos antineoplásicos, a fim de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Tabela 1 – Efeitos adversos dermatológicos dos tratamentos antineoplásicos quimioterápicos e medidas para o manejo.

Efeito adverso/intercorrência	Classe farmacológica	Medicamento	Manejo
Alopecia	Alquilantes	Ciclofosfamida (SANMARTÍN <i>et al.</i> , 2019), Ifosfamida (CRIADO, 2010)	O resfriamento do couro cabeludo tornou-se o padrão mais amplamente utilizado para a prevenção da alopecia induzida por quimioterapia. Bimatoprost gel 0,03% pode ser utilizado para tratar alopecia nos cílios induzida por quimioterapia e melhora no comprimido (MARTINEZ, 2019). Loção de Minoxidil a 2 % e 5% também pode ser utilizada (TURKE, 2019).
	Antibióticos	Bleomicina, dactinomicina, doxorubicina (CLARK <i>et al.</i> , 2013)	
	Antimetabólicos	Fluoruracil (CLARK <i>et al.</i> , 2013)	
	Antimitóticos e taxanos	Docetaxel, paclitaxel (SANMARTÍN <i>et al.</i> , 2019).	
	Inibidor de quinase serina-treonina BRAF	Sorafenib (BELLMUNT <i>et al.</i> , 2011)	
	Produtos naturais	Vincristina, vimblastina (SANMARTÍN <i>et al.</i> , 2019)	
Dermatite liquenoide	Anticorpos monoclonais	Nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, tremelimumab (PUGLIESE <i>et al.</i> , 2015)	Tratamento com esteroides tópicos duas vezes ao dia (hidrocortisona creme 1 ou 2,5% para o rosto, triancinolona creme 0,1% para o tronco e extremidades) e anti-histamínicos orais para controle do prurido geralmente são eficazes. Para dermatite liquenoide oral, aplicar 5 mL de dexametasona elixir 0,1mg/mL, utilizado como solução para bochechos, por um minuto, três a quatro vezes ao dia (PUGLIESE <i>et al.</i> , 2015).
Dermatite por radiação	Terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (célula CarT)	Tisagenlecleucel (WU; MARKOVA; LACOUTURE, 2019)	Aplicar de betametasona creme ou pomada 0,1% ou pomada de calêndula (SALVO <i>et al.</i> , 2010). Escolher hidratantes hidrofílicos sem lanolina, que retêm a umidade na superfície da pele, aumentando a hidratação e a elasticidade. O uso de gel de Aloe Vera puro (pelo menos 95%) pode ser usado na área afetada (JAÉN <i>et al.</i> , 2012).
Descamações e reações alérgicas	Alquilantes	Tiotepa (SANMARTÍN <i>et al.</i> , 2019)	Medidas tópicas, como o uso de pomadas protetoras, uso opcional de hidratante tópico, preferencialmente cremes hidrofílicos e gel de Chamomilla recutita (REIS, 2019).

PERCURSO METODOLÓGICO

Trata-se de pesquisa exploratória, descritiva, com abordagem qualitativa, cuja proposta corresponde ao levantamento da literatura e construção de tabela informativa referente aos diferentes tipos de lesões dermatológicas induzidas pela quimioterapia, sua evolução e manejo. Na busca bibliográfica foram utilizadas as bases de dados Medline, Scopus, Science Direct, por meio dos descritores “lesões de pele” “quimioterapia” “manejo” “tratamento” “oncologia” e suas derivantes no idioma inglês. A variação da data de busca dos artigos selecionados se deu entre 2002 e 2020. As referências serviram de suporte para a elucidação das estratégias atuais abordando o manejo de reações adversas tóxicas advindas do tratamento oncológico,

RESULTADOS

O impacto do tratamento antineoplásico sobre a pele e os anexos cutâneos variam em função de uma série de fatores, sendo o principal deles a classe terapêutica associada ao fármaco. A Tabela 1 apresenta uma descrição resumida desses eventos adversos, as classes farmacológicas e fármacos causadores, bem como as medidas de manejo adequadas para cada situação. Na sequência, são discutidas as relações entre as classes farmacológicas e seus efeitos adversos dermatológicos.

Manejo de reações adversas dermatológicas em pacientes submetidos à terapia quimioterápica antineoplásica

Efeito adverso/intercorrência	Classe farmacológica	Medicamento	Manejo
Descoloração da pele	Anticorpos monoclonais	Nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, tremelimumab (WU; MARKOVA; LACOUTURE, 2019)	Esteroides tópicos intralesionais como a triancinolona 2 a 3mg/mL ou orais como a prednisona 2,5 a 5mg/mL, inibidores tópicos de Janus quinase (JAKs), fototerapia com nb-UVB (<i>Narrow-band ultraviolet B</i>) e camuflagem (corretores de cobertura total, bronzeadores sem sol) (FREITAS; SOUZA, 2007; DAMSKY; KING, 2017).
	Inibidor de quinase serina-treonina BRAF	Sunitinib (YEH <i>et al.</i> , 2014)	
Eritema e edema palmar	Antibióticos	Doxorrubicina (SANCHES <i>et al.</i> , 2010)	Medidas tópicas, como o uso de pomadas protetoras, uso opcional de hidratante tópico, preferencialmente cremes hidrofílicos ou gel de tópico de Chamomilla recutita (REIS, 2019). Redução da dose ou mesmo interrupção do quimioterápico, uso de cremes emolientes suaves (COSTA <i>et al.</i> , 2019)
	Inibidor de quinase serina-treonina BRAF	Vemurafenibe, dabrafenib (LACOUTURE <i>et al.</i> , 2013)	
Erupção acneiforme	Inibidores do Receptor do fator de crescimento epidérmico	Cetuximab (BELUM <i>et al.</i> , 2017)	Hidrocortisona creme a 2,5%, clindamicina gel a 1% ou dapsona gel a 5% (BELUM <i>et al.</i> 2017). Recomenda-se evitar sabonetes e perfumes, hidratar a pele diariamente e aplicar medidas de fotoproteção (GRÁVALOS <i>et al.</i> , 2019)
Erupção cutânea	Anticorpos monoclonais	Nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, tremelimumab (WU; MARKOVA; LACOUTURE, 2019)	Hidrocortisona creme a 2,5% no rosto Triancinolona creme 0,1% no corpo e nas extremidades, fluocinonida creme a 0,1% no corpo e nas extremidades ou prednisona oral 0,5 mg/kg por 10 dias (WU; MARKOVA; LACOUTURE, 2019)
	Inibidor de quinase serina-treonina BRAF	Vemurafenibe, dabrafenib (LACOUTURE <i>et al.</i> , 2013) Sorafenib (BELLMUNT <i>et al.</i> , 2011) Sunitinib (YEH <i>et al.</i> , 2014)	
	Inibidores do Receptor do fator de crescimento epidérmico	Lafatinib (VEPPO, 2012)	
	Produtos naturais	Vincristina, vimblastina (SANMARTÍN <i>et al.</i> , 2019)	
Fragilidade nas unhas, alterações ungueais, subungueais e periungueais	Derivados da platina	Carboplatina (CRIADO <i>et al.</i> , 2010)	A fragilidade das unhas pode melhorar com o uso de biotina oral 2,5 mg/dia e vernizes ou endurecedores tópicos, corte ou desbridamento da placa ungueal, seguido de banhos antissépticos com ácido acético diluído (1 a 10%) ou hipoclorito de sódio a 0,005%; Recomenda-se avaliação podológica para detectar onicocriptose sintomática e unha encravada (WU; MARKOVA; LACOUTURE, 2019).
	Antibióticos	Daunorrubicina (SANCHES <i>et al.</i> , 2010)	
Foliculite	Inibidor de quinase serina-treonina BRAF	Vemurafenibe, dabrafenib (LACOUTURE <i>et al.</i> , 2013)	Tratamento tópico é realizado com pomadas de antibiótico (neomicina 3,5mg/g ou mupirocina 20mg/g). Tratamento sistêmico com antibióticos: eritromicina na dose de 40mg/kg/dia, dividida de seis em seis horas; tetraciclina em adultos na dose de 2g por dia; e cefalexina na dose de 30 a 50mg/kg/dia fracionada de seis em seis horas (BRASIL, 2002).
Fotossensibilidade	Inibidor de quinase serina-treonina BRAF	Vemurafenibe, dabrafenib (LACOUTURE <i>et al.</i> , 2013)	Usar filtro solar de amplo espectro, evitar antibióticos fotossensibilizadores simultâneos, como doxiciclina ou sulfametoxazol / trimetoprim (PUGLIESE <i>et al.</i> , 2015).
Hiperpigmentação cutânea/ Pigmentação localizada ou em manchas, incluindo a superfície dorsal das extremidades, unhas, cotovelos, joelhos e face.	Alquilantes	Bussulfan, ciclofosfamida (CRIADO <i>et al.</i> , 2010) Tiotepa (SANMARTÍN <i>et al.</i> , 2019) Ifosfamida (CRIADO, 2010; SANMARTÍN <i>et al.</i> , 2019)	Recomenda-se aplicar protetor solar fator 30 nas áreas expostas ao sol (JAÉN <i>et al.</i> , 2012). Clareadores e agentes botânicos também são utilizados para tratar a hiperpigmentação, como por exemplo, extrato de levedura 5% e ácido salicílico 0,3%, glicosídeo ascórbico 1 a 2%, glucosamina 2 %, ácido kójico 1% e arbutin 1 a 3%, extratos de semente de uva 2 a 10%, orquídea 3%, algas marinhas ou chá verde 3% (SOFEN, 2016).
	Antibióticos	Bleomicina (CLARK <i>et al.</i> , 2013) Mitoxantrona (SANCHES <i>et al.</i> , 2010)	
	Antimetabólicos	Fluorouracil intralesional (SANCHES <i>et al.</i> , 2010) Metotrexato (SANCHES <i>et al.</i> , 2010)	
	Derivados da platina	Cisplatina (CRIADO <i>et al.</i> , 2010)	

Efeito adverso/ intercorrência	Classe farmacológica	Medicamento	Manejo
Inflamação do leito ungueal e tecido periungueal	Derivados da platina	Carboplatina (DONATI; CASTRO, 2011)	Os abscessos periungueais devem ser incisados e drenados. Os granulomas piogênicos periungueais podem ser tratados com corticosteroides tópicos ou intralesionais, nitrato de prata ou eletrocautério, curetagem com aplicação tópica de fenol 88% e laser de corante pulsado ou dióxido de carbono (CO ₂). Lesões persistentes podem se beneficiar de doxiciclina oral 100 mg duas vezes ao dia. Para alterações graves das unhas, pode ser necessário reduzir a dose ou interromper o agente agressor (WU; MARKOVA; LACOUTURE, 2019)
Lâminas ungueais espessadas e amareladas associadas a onicólise	Derivados da platina	Carboplatina (DONATI; CASTRO, 2011)	A presença de eritema e drenagem deve aumentar a preocupação com superinfecção, podendo ser necessária realização de culturas das feridas e tratamento empírico com mupirocina tópica ou antibióticos orais (por exemplo, doxiciclina ou cefalexina) (WU; MARKOVA; LACOUTURE, 2019).
Linhas de Beau	Alquilantes	Melfalan (WU; MARKOVA; LACOUTURE, 2019)	Não existe tratamento eficaz para a Linha de Beau (SANTOS, 2011). O defeito nas unhas cresce lentamente até que seja aparado. Se o defeito nas linhas de Beau for extremamente incômodo para o paciente, unhas de gel podem ser usadas para preencher o defeito seguido de um leve polimento (BRASWELL; DANIEL III; BRODEL, 2015).
Mucosite	Alquilantes	Tiotepa (SANMARTÍN <i>et al.</i> , 2019)	Sugerem-se bochechos com gluconato de clorexidina 0,12%, solução salina a 0,9%, fator de crescimento do fibroblasto (Palifermin), proteínas recombinantes (rhEGF), glutamina (aplicação tópica sobre a lesão), pastilhas de nistatina e lidocaína, triancinolona orabase, mucoadesivos de licorice (alcaçuz) (PEREIRA, 2018).
	Antimitóticos e taxanos	Docetaxel, Paclitaxel (SANMARTÍN <i>et al.</i> , 2019).	
	Inibidor de quinase serina-treonina BRAF	Sunitinib (YEH <i>et al.</i> , 2014)	
	Produtos naturais	Vincristina, vimblastina (SANMARTÍN <i>et al.</i> , 2019)	
Onicólise		Docetaxel, Paclitaxel (SANMARTÍN <i>et al.</i> , 2019).	Tratamento empírico com mupirocina tópica ou antibióticos orais (por exemplo, doxiciclina ou cefalexina) (PEREIRA, 2018).
Sensibilidade à radiação, podendo ocorrer inflamação em locais de radiações anteriores	Antibióticos	Dactinomomicina (CLARK <i>et al.</i> , 2013)	Escolher hidratantes hidrofílicos sem lanolina, que retêm a umidade na superfície da pele, aumentando a hidratação e a elasticidade. O uso de gel de Aloe Vera puro (pelo menos 95%) pode ser usado na área tratada (JAÉN <i>et al.</i> , 2012).
Síndrome mão-pé, com eritema nas palmas das mãos	Antimetabólicos	Tegafur, capecitabina (MARTINS, 2013).	Medidas tópicas, como o uso de pomadas protetoras, hidratantes tópicos, preferencialmente cremes hidrofílicos, emolientes suaves e gel de Chamomilla recutita. Redução da dose ou mesmo interrupção do quimioterápico pode ser necessário (COSTA <i>et al.</i> , 2019; REIS, 2019).
	Inibidor de quinase serina-treonina BRAF	Sorafenib (BELLMUNT <i>et al.</i> , 2011) Sunitinib (YEH <i>et al.</i> , 2014)	
Urticária, prurido	Alquilantes	Cisplatina (CRIADO, 2010)	Recomenda-se a administração de anti-histamínicos orais anti-H1: hidroxizina, dexclorfeniramina ou anti-histamínicos orais anti-H2: cimetidina, ranitidina. Se necessário, podem ser aplicados corticosteroides tópicos bem como produtos antipruriginosos tópicos, por exemplo, compostos como polidocanol, capsaicina, substâncias mentoladas, calamina (JAÉN <i>et al.</i> , 2012). O prurido moderado e de alto grau pode exigir terapias sistêmicas, incluindo anti-histamínicos sedativos, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, doxepina), anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina), mir tazapina, aprepitant, corticosteroides sistêmicos ou fototerapia (WU; MARKOVA; LACOUTURE, 2019).
	Anticorpos monoclonais	Nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, tremelimumab (WU; MARKOVA; LACOUTURE, 2019)	
	Antimetabólicos	Citarabina (CRIADO, 2010).	
	Inibidor de quinase serina-treonina BRAF	Sorafenib (BELLMUNT <i>et al.</i> , 2011)	
	Inibidores do Receptor do fator de crescimento epidérmico	Erlotinib, gefitinib (VINCENTI <i>et al.</i> , 2010)	

DISCUSSÃO

PRINCIPAIS PROBLEMAS DERMATOLÓGICOS ASSOCIADOS AO USO DE ANTINEOPLÁSICOS

Muitos dos efeitos adversos e reações de toxicidade dos agentes quimioterápicos podem ser observados na pele, anexos e mucosas dos pacientes que recebem esses medicamentos. Como esses tecidos geralmente proliferam rapidamente, a quimioterapia pode ser particularmente tóxica para a pele, cabelos, unhas e membranas mucosas (ALLEY, 2002). A seguir, serão descritos os principais eventos adversos observados após a administração de quimioterápicos antineoplásicos.

Alopecia

A alopecia é a manifestação cutânea adversa mais comum do tratamento quimioterápico. A perda de cabelo causada pela quimioterapia é quase sempre reversível, embora haja relatos raros de alopecia permanente (SAVAS, 2014).

Hiperpigmentação

A hiperpigmentação pode estar relacionada à estimulação direta dos melanócitos e a um desvio na distribuição de melanina. Aparece algumas semanas após a administração de alguns quimioterápicos e tende a desaparecer depois de três a quatro meses após o término do tratamento (INCA, 2008).

Síndrome mão – pé

A síndrome mão – pé decorre da alta vulnerabilidade dos tecidos cutâneos à ação de fármacos antineoplásicos e caracteriza-se por edema, dor, eritema e descamação de mãos e pés após a administração de fármacos antineoplásicos (SIMÃO *et al.*, 2012).

Hipersensibilidade

A hipersensibilidade aparece na maioria das vezes poucas horas após a administração parenteral do medicamento e se manifesta com um amplo espectro clínico, desde um simples prurido com edema, urticária e eritema até reações cardiorrespiratórias dramáticas com risco de vida (ALLEVATO, 2008).

Distrofias nas unhas

O efeito das alterações nas unhas induzidas por fármacos antineoplásicos na qualidade de vida de um paciente varia e raramente foi avaliado prospectivamente, mas alguns sintomas podem ser dolorosos e funcionalmente debilitantes. Algumas medidas preventivas que visam diminuir a incidência ou gravidade de eventos adversos induzidos nas unhas podem ser propostas aos pacientes antes de iniciar terapias anticâncer (ROBERT *et al.*, 2015).

Sensibilidade para radiação

A sensibilidade por radiação ocorre quando há exposição à radiação UV, de um a três dias após a administração dos fármacos. As reações fototóxicas apresentam comportamento de queimaduras solares intensas nas áreas cutâneas expostas à luz, com eritema, edema, dor ou prurido. Pode ocorrer formação de bolhas e descamação nos casos intensos (SANCHES *et al.*, 2010). Estes sintomas contribuem para o aparecimento de dor, desconforto, irritação, coceira e ardor (MCQUESTION, 2006).

IMPACTO DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS NA FUNCIONALIDADE DA PELE E RECOMENDAÇÕES DE MANEJO

Agentes alquilantes

Os agentes alquilantes são fármacos de ciclo celular não específicos, capazes de destruir células em repouso ou em processo de divisão ativa, sendo as últimas mais sensíveis. Causam alterações nas cadeias do ácido desoxirribonucleico (DNA), impedindo sua replicação e são particularmente citotóxicas aos linfomas, câncer de mama e mieloma múltiplo (BARROCAS, 2013). Agentes alquilantes geralmente causam hiperpigmentação da pele e mucosas orais. Também são comuns mudanças nas unhas, fotossensibilidade, descamação e alopecia (KAMIL *et al.*, 2010).

Agentes antibióticos

Os agentes antibióticos são ciclo celular específicos e agem na fase de síntese do DNA. Em sua estrutura, são semelhantes aos metabólitos naturais essenciais ao funcionamento celular e por isso são capazes de incorporar-se às células mais facilmente, bloqueando a produção das enzimas necessárias à síntese de substâncias fundamentais. Podem ainda se interpor às cadeias do DNA e RNA gerando o processamento de informações erradas durante a fase de replicação, sendo assim mais efetivos no tratamento de tumores de rápida divisão celular (BARROCAS, 2013). As anormalidades mais comuns das unhas observadas em pacientes que utilizam antibióticos citotóxicos são a hiperpigmentação e a presença de faixas verticais, horizontais ou difusas. Além disso, pode-se observar reações de hipersensibilidade, eritema multiforme e síndrome mão-pé (KAMIL *et al.*, 2010).

Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais (mAbs) são compostos monovalentes que se ligam ao mesmo epítipo e são produzidas a partir de um único clone de linfócito B. Os anticorpos podem mediar os efeitos antitumorais empregando uma variedade de mecanismos efetores, como a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA), a citotoxicidade dependente do complemento e indução

ou bloqueio dos sinais intracelulares (ROCHA, 2014). No entanto, o efeito antineoplásico desses fármacos é acompanhado por vários efeitos colaterais cutâneos e sistêmicos relacionados à estimulação imunológica, e tendem a ser os primeiros a aparecer. Embora sua gravidade pareça estar correlacionada com a eficácia do tratamento, sua ausência não implica falta de resposta. Em geral, eles são reversíveis se tratados imediatamente, e a administração de corticosteroides sistêmicos não anula o efeito anticâncer. Os efeitos colaterais cutâneos mais comuns são erupção cutânea maculopapular, prurido e vitiligo (GRÁVALOS *et al.*, 2019).

Antimetabólitos

Os antimetabólitos são fármacos ciclo celular específicos e agem na fase de síntese. Em sua estrutura, são semelhantes aos metabólitos naturais essenciais ao funcionamento celular e por isso, exercem seus efeitos principalmente por bloquearem bioquimicamente a síntese do DNA e, portanto, são restritos à fase S do ciclo celular (BARROCAS, 2013). Antimetabólitos geralmente provocam síndrome do eritema acral, podendo ocorrer hiperpigmentação (BALDO; PHAM, 2013). Lúpus cutâneo subagudo pode ser causado por antimetabólitos, que também podem desencadear a formação de placas ou pápulas com erupções crostosas, conhecidas como seringometaplasia ou metaplasia escamosa écrina. Outros sintomas incluem eritema, inchaço, dormência e parestesia, além de sintomas graves como formação de bolhas, ulceração e descamação, sendo que o dano às fibras nervosas pode causar sintomas neuropáticos (PRIYADARSHINI *et al.*, 2016).

Antimitóticos e Taxanos

Os antimitóticos agem impedindo a formação de microtúbulos durante a metáfase, enquanto os taxanos agem impedindo a despolimerização destas estruturas durante a telófase. Em ambos os casos, o resultado é a impossibilidade de ocorrência de mitose, causando a morte celular (BRANDÃO *et al.*, 2010). Junto com a mucosite e de outras lesões na mucosa oral, as reações adversas dermatológicas dos antimitóticos incluem descoloração de unhas, melanoníquia, leuconíquia, onicólise, hematoma subungueal e alopecia (NAVEED *et al.*, 2019).

Derivados da platina

O mecanismo de ação dos derivados de platina está relacionado com a inibição seletiva da síntese do DNA. As propriedades citotóxicas destes compostos, assim como de numerosos análogos, têm sido atribuídas à sua habilidade de formar ligações cruzadas do tipo interfilamentares como também intrafilamentares com o DNA, impedindo sua replicação (ALMEIDA, 2005). Alopecia, urticária, prurido e hiperpigmentação, que atinge de maneira difusa ou localizada a pele, mucosas, cabelos,

dentos e unhas são efeitos adversos bastante comuns desta classe de medicamentos (KAMIL *et al.*, 2010).

Inibidor de quinase serina-treonina BRAF

Esta classe de fármacos age suprimindo o fluxo de sinalização por meio da inibição da quinase serina-treonina BRAF, inibindo a proliferação celular em células tumorais que possuem gene BRAF (SHIMABUKURO *et al.*, 2017). Estes fármacos induzem erupções cutâneas não específicas, contemplando erupções leves difusas de natureza morboforme, eczematosas ou liquenoide e tendem a se resolver espontaneamente, apesar da continuação da terapia. É preciso realizar o diagnóstico diferencial para descartar outras erupções menos comuns e mais graves relacionadas à hipersensibilidade ao medicamento, como eritema multiforme, síndrome de hipersensibilidade, pustulose exantematosa, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (GRÁVALOS *et al.*, 2019).

Inibidores do Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)

Os Inibidores do Receptor do fator de crescimento epidérmico são glicoproteínas transmembrana expressas, normalmente, em diversos tecidos humanos e estão envolvidas no controle do crescimento e da proliferação celular (RODARTE *et al.*, 2009). A utilização de medicamentos desta classe induz ao aparecimento de efeitos adversos dermatológicos em mais de 50% dos pacientes tratados, ocorrendo papulopústulas (infecção de pele que secreta pus) e/ou paroníquia (infecção da pele que rodeia a unha), anormalidades do crescimento do cabelo, prurido e ressecamento da pele (KORZYCKA *et al.*, 2018). Estes efeitos adversos são derivados da inibição da expressão e ativação do EGFR nos queratinócitos basais e na bainha radicular externa dos folículos capilares, causando ruptura mecânica do folículo piloso, gerando hiperqueratose e obstrução folicular. Hipertricose e tricomegalia também podem ser observados, e tais mudanças ocorrem nos cílios, podendo causar ondulação interna, resultando em queratite (LAU, 2020). Fármacos anti-EGFR também podem afetar a produção de citocinas, resultando em quimiotaxia de leucócitos e infiltração na pele, levando à alterações na microflora e dando origem a uma reação inflamatória (GRAVALOS *et al.*, 2019).

Produtos naturais

Os produtos naturais podem paralisar a mitose na metáfase. Deste modo, os cromossomos, ficam impedidos de migrar, ocorrendo a interrupção da divisão celular. Devem ser associados a outros agentes para maior efetividade da quimioterapia (MARQUES, 2018). A gravidade da alopecia causada pela vincristina e vinblastina está diretamente relacionada à dosagem, duração e regime terapêutico. A perda de cabelo é quase sempre reversível,

com bom crescimento após a interrupção do tratamento (MENON *et al.*, 2018). Outros sintomas incluem edema e erupções cutâneas, como máculas eritematosas, pápulas, placas e pústulas. A necrose das células epiteliais écrinas juntamente com os neutrófilos em torno das glândulas e ductos écrinos e a presença dos fármacos desta classe no suor dos pacientes sugerem uma relação entre a toxicidade direta das glândulas sudoríparas e a hidradenite écrina neutrofilica (BALDO; PHAM, 2013).

Terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (célula CarT)

A Terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (célula CarT) possui a especificidade do receptor de reconhecer antígenos tumorais independentemente das principais proteínas do complexo de histocompatibilidade (SUBKLEWE, 2019). A terapia com células CarT, quando associada à radioterapia, desencadeia um efeito dermatológico denominado radiodermatite, cuja sintomatologia interfere na qualidade de vida do indivíduo pois provoca hipersensibilidade local, prurido, dor por exposição de terminações nervosas, perda da barreira protetora do organismo com consequente infecção (WRIGHT *et al.*, 2020).

IMPACTO DO MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS SOBRE A QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

A prevenção e o tratamento das lesões causadas pela quimioterapia oncológica são de fundamental importância para a manutenção da qualidade de vida do paciente, além de evitar a necessidade de modificações de dosagem e da farmacoterapia que podem prejudicar o curso do tratamento. Reações de hipersensibilidade pode ser facilmente controlado por meio da utilização de corticosteroides tópicos ou anti-histamínicos, o *rash* cutâneo pode ser evitado por meio do uso de esteroides tópicos, associados a analgésicos. O resfriamento das mãos e dos pés antes e durante a aplicação de doxorubicina e taxanos tem demonstrado reduzir lesões de unha (REYES-HABITO, 2014).

O surgimento de novos fármacos para terapia antineoplásica modificou o perfil de eventos adversos dos pacientes oncológicos. Enquanto os fármacos citotóxicos levam a eventos adversos sistêmicos, como mielossupressão e toxicidades inespecíficas, as terapias direcionadas estão relacionadas a uma elevada incidência de eventos adversos dermatológicos. É possível observar que as terapias anticâncer direcionadas são associadas a uma pior qualidade de vida dermatológica quando comparado com terapias não direcionadas. Nesses casos, a utilização de questionários de avaliação da qualidade de vida é uma estratégia útil para melhorar as discussões entre terapêutas e pacientes sobre sintomas funcionais, emocionais e físicos, além de auxiliar na determinação de profilaxias farmacológicas, reconhecimento e tratamento dos even-

tos adversos e seus sintomas, melhorando resultados clínicos (ROSEN *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

Por meio deste estudo, foi possível evidenciar o impacto da toxicidade cutânea enquanto efeito adverso significativo em pacientes submetidos aos mais diferentes esquemas terapêuticos de quimioterapia antineoplásica.

Diversos quimioterápicos antineoplásicos podem causar perda de cabelo, sendo este efeito reduzido com medicamentos como minoxidil ou ainda pelo resfriamento do couro cabeludo. Contudo, na maioria dos casos, a alopecia é transitória e reversível com o final do tratamento. Folículos pilosos podem passar por processo inflamatório e, em algumas situações, antibióticos tópicos como a neomicina ou sistêmicos como a tetraciclina são necessários para a regressão da lesão.

Na pele, os efeitos adversos observados incluem dermatite, descoloração, descamação, eritema, erupção, fotossensibilidade e hiperpigmentação. Em todos os casos, a manutenção da hidratação da pele contribui para a diminuição das lesões. Medicamentos anti-inflamatórios e produtos naturais como Chamomilla recutita também podem ser utilizados. Em caso de infecções das lesões de pele, antibióticos também podem ser necessários. Nas unhas, a onicolise e outros processos inflamatórios causam dor e podem prejudicar a sua funcionalidade. O uso de substâncias como a biotina pode ser uma ótima alternativa para fortalecimento das unhas e redução do desconforto.

Muitas vezes torna-se necessária a redução da dose do medicamento ou ainda a interrupção da farmacoterapia em função do agravamento dos sintomas dermatológicos. Profissionais de saúde da equipe multidisciplinar que acompanham estes pacientes devem estar cientes do potencial impacto dos eventos adversos destas terapias, especialmente ao selecionar os agentes quimioterápicos mais apropriados para cada caso e no manejo das reações que porventura possam surgir com o decorrer do tratamento.

Diante da contextualização dos medicamentos antineoplásicos, frente as implicações do tratamento quimioterápicos e efeitos adversos desses medicamentos, destaca-se a ações de cuidado com a pele para tratar lesões dermatológicas. Além dos aspectos relacionados a dor e desconforto, os profissionais de saúde devem prestar atenção aos efeitos psicológicos dos problemas de pele e educar os pacientes com câncer para adaptar comportamentos proativos de proteção da pele para minimizar as toxicidades dermatológicas da terapia anticâncer e maximizar a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ALLEVATO, M. A. Efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica. *Act. Terap. Dermatol.*, Argentina, v. 20, n. 1, p. 43-71, 2008.
- ALLEY, E.; GREEN, R.; SCHUCHTER, L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol.*, Philadelphia, v. 14, n. 2, p. 212-216, 2002.

- ALMEIDA, V. L. *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.
- ÁLVAREZ, N. S. F. Aplicación de técnicas cosméticas de hidratación y maquillaje en pacientes oncológicos del área de consulta externa del Hospital de Solca Ibarra. **J. Chem. Inf. Model.**, Washington, v. 53, n. 9, p. 1689-1699, 2013.
- BALDO, B. A.; PHAM, N. H. Adverse reactions to targeted and non-targeted chemotherapeutic drugs with emphasis on hypersensitivity responses and the invasive metastatic switch. **Cancer Metastasis. Rev.**, Boston, v. 32, n. 3-4, p. 723-761, 2013.
- BARROCAS, D. L. R. **Gerenciando o cuidado para prevenção dos eventos adversos relacionados ao processo de administração de quimioterápicos.** 2013. Monografia (Curso de Graduação em Enfermagem) – Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa, Universidade Federal Fluminense, 2013.
- BELUM, V. R. *et al.* A prospective, randomized, double-blinded, split-face/ chest study of prophylactic topical dapsone 5% gel versus moisturizer for the prevention of cetuximab-induced acneiform rash. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v. 77, n. 3, p. 577-579, 2017.
- BELLMUNT, J. *et al.* Experience with sorafenib and adverse event management. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, Boca Raton, v. 78, n. 1, p. 24-32, 2011.
- BRANDÃO, H. N. *et al.* Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Dermatologia na Atenção Básica.** Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- BRASWELL, M. A.; DANIEL III, C. R.; BRODELL, R. T. Beau lines, onychomadesis, and retronychia: A unifying hypothesis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v. 73, n. 5, p. 849-855, 2015.
- CLARK, M. A.; FINKEL, R.; REY, J. A.; WHALEN, K. **Farmacologia ilustrada.** 5. ed. São Paulo: Artmed, 2013. 622p.
- COSTA, J. Dos S. *et al.* Síndrome mão-pé induzida por quimioterapia: abordagem clínica e epidemiológica de pacientes com câncer. **Rev. Bras. Canc.**, Rio de Janeiro, v. 65, n. 2, 2019.
- CRIADO, P. R. *et al.* Adverse mucocutaneous reactions related to chemotherapeutic agents – Part II. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 5, p. 591-608, 2010.
- DAMSKY, W.; KING, B. A. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v. 76, n. 4, p. 736-744, 2017.
- DONATI, A.; CASTRO, L. G. M. Efeitos colaterais cutâneos de quimioterapia com taxanos. O ponto de vista do dermatologista. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p. 755-758, 2011.
- DRENO, B. *et al.* Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, Amsterdam, v. 27, n. 9, p. 1071-1080, 2013.
- FABRA, D. G. *et al.* Avaliação clínica da aceitabilidade cutânea de creme hidratante, loção hidratante e sabonete líquido corporal em peles oncológicas. **Clin. Onc. Let.**, v. 3, n. 01-02, p. 17-27, 2018.
- FREITAS, T. H. P. de; SOUZA, D. A. F. de. Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I: Principais efeitos adversos. **An. Bras. Dermatol.**, v. 82, n. 1, p. 63-70, 2007.
- GRAVALOS, C. *et al.* Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. **Clin. Transl. Oncol.**, São Paulo, v. 21, n. 5, p. 556-571, 2019.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Bases do tratamento. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço.** Brasília, Ministério da Saúde, 2008. p. 370-556,
- JAÉN, P. *et al.* Guía de cuidados dermatológico del paciente oncológico. **El Cáncer y la Piel.** p. 45-67, 2012. Disponível em http://gedet.aedv.es/wp-content/uploads/2015/09/El_cancer_y_la_piel.pdf. Acesso em: 14 Jan. 2021.
- KAMIL, N. O. O. R. *et al.* Toxic effects of multiple anticancer drugs on skin. **Pak J. Pharm. Sci.**, [s.l.], v. 23, n. 1, p. 7-14, 2010.
- KORZYCKA, M. *et al.* Dermatological adverse effects in a cancer patient treated with an EGFR inhibitor. Case report and literature review. **Przegl. DermatolPrz. Dermatol.**, Warsaw, v. 105, n. 5, 2018.
- LACOUTURE, M. E. *et al.* Analysis of Dermatologic Events in Vemurafenib-Treated Patients With Melanoma. **Oncologist.**, Dayton, v. 18, n. 3, p. 314-322, 2013.
- LAU, O. C. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, Amsterdam, v. 28, n. 1, p. 11-16, 2020.
- MARQUES, A. Cuidados Paliativos em Pacientes Oncológicos. **Rev. Cient. Mult. Núc. Conhec.**, São Paulo, v. 5, n. 6, p. 79-94, 2018.
- MARTINEZ, A. F. *et al.* Hair disorders in cancer survivors. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v. 80, n. 5, p. 1199-1213, 2019.
- MCQUESTION, M. Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy. **Semin. Oncol. Nurs.**, Orlando, v. 22, n. 3, p. 163-173, 2006.
- MENON, A. *et al.* Study of cutaneous adverse effects of cancer chemotherapy. **Clin. Dermatol. Rev.**, Madrid, v. 2, n. 1, p. 19, 2018.
- NAVEED, S. *et al.* Mucocutaneous adverse reactions of cancer chemotherapy and chemoradiation. **Indian J. Dermatol.**, Calcutta, v. 64, n. 2, p. 122, 2019.
- PEREIRA, A. K. F. da T. C. O Uso da LEDTERAPIA na Mucosite Oral: Avanços na Prevenção e Tratamento. **J. Chem. Inf. Model.**, Washington, v. 53, n. 9, p. 1689-1699, 2018.
- PRIYADARSHINI, C. *et al.* Chemotherapy induced skin toxicities and review of literature. **JCTI**, [s.l.], p. 1-16, 2016.
- PUGLIESE, S. B.; NEAL, J. W.; KWONG, B. Y. management of dermatologic complications of lung cancer therapies. **Curr. Treat Options Oncol.**, Philadelphia, v. 16, n. 10, 2015.
- RADAEL, W. *et al.* Avaliação do risco de extravasamento de quimioterápico antineoplásico administrado via cateter de inserção periférica: relato de caso. **Acta Biomed.**, Berlin, v. 7, n. 1, p. 124, 2016.
- REIS, E. P.; FERREIRA, E. B.; BONTEMPO, P. S. M. Radiodermatites: prevenção e tratamento. **Diretrizes Oncológicas [on line]**, [s.l.], p. 683-692, 2019. Disponível em https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte41.pdf. Acesso em: 11 maio 2020.
- REYES-HABITO, C. M.; ROH, E. K. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v. 71, n. 2, p. 203. e1-203. e12, 2014.
- ROBERT, C. *et al.* Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. **Lancet Oncol.**, London, v. 16, n. 4, p. e181-e189, 2015.

- ROCHA, B. B. **Imunoterapia para o câncer**. 2014. Monografia (Especialização em Farmácia Hospitalar) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, USP/Divisão de Assistência Farmacêutica, 2014.
- RODARTE, C. M. *et al.* Reações cutâneas secundárias ao uso dos inibidores do receptor de fator de crescimento epidérmico: Relato de dois casos. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, p. 667-670, 2009.
- ROSEN, A. C. *et al.* Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. **Am. J. Clin. Dermatol.**, St. Louis, v. 14, n. 4, p. 327-333, 2013.
- SALVO, N. *et al.* Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: A systematic review of the literature. **Curr. Oncol.**, Philadelphia, v. 17, n. 4, p. 94-112, 2010.
- SANCHES, J. A. *et al.* Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos – Parte I. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 4, p. 425-437, 2010.
- SANMARTÍN, O. *et al.* Manejo clínico de los eventos adversos cutâneos en pacientes tratados con quimioterapia: consenso nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología y de la Sociedad Española de Oncología Médica. **Actas Dermosifiliogr.**, v. 110, n. 6, p. 448-459, 2019.
- SANTOS, D.; SOARES, M.A.; Reações adversas cutâneas: alterações ungueais. *In*: SOARES, M.A.; SANTOS, D. **Guia de reações adversas a medicamentos [online]** p.37-40, 2011. Disponível em http://ufn.med.up.pt/wp-content/uploads/2015/06/alteracoes_ungueais.pdf. Acesso em: 11 maio 2020.
- SAVAS, J. A.; MAHTANI, R. L. Cutaneous Reactions to Chemotherapy. *In*: **Skin Diseases in the Immunocompromised**. Springer: London, 2014. p. 87-98.
- SHIMABUKURO, R.H.O. *et al.* Comparação entre a associação de cobimetinibe e vemurafenibe e outras opções terapêuticas para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAFV600: número necessário para tratar (NNT). **JBES**, [S.l.], v. 9, n. 2, p. 159-163, 2017.
- SILVA, L. C. A. DA *et al.* Contribuições da atenção farmacêutica á pacientes em tratamento oncológico. **Rev. Investig. Bioméd.**, Habana, v. 9, n. 2, p. 210, 2018.
- SIMÃO, D. A. S. *et al.* Síndrome mão-pé induzida por quimioterapia: relato de um caso. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília, v. 65, n. 2, p. 374-378, 2012.
- SOFEN, B.; PRADO, G.; EMER, J. Melasma and post inflammatory hyperpigmentation: Management update and expert opinion. **Skin Therapy Lett**, [S.l.], v. 21, n. 1, p. 1-7, 2016.
- SUBKLEWE, M.; VON BERGWELT-BAILDON, M.; HUMPE, A. Chimeric Antigen Receptor T Cells: A Race to Revolutionize Cancer Therapy. **Transfus. Med. Hemother.**, [S.l.], v. 46, n. 1, p. 15-24, 2019.
- TURKE, K. C. E. *et al.* Manejo de alopecia no paciente em tratamento oncológico. **Abcs. Health Sciences Sci**, Santo André, v. 40, n. 3, p. 184-189, 2019.
- VEPPO, N. J. D. **O trastuzumabe – dm1 no tratamento para câncer de mama HER2+**. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, 2012.
- VINCENZI, B.; TONINI, G; SANTINI, D. Aprepitant for erlotinib-induced pruritus. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 363, n. 17, p. 1680-1681, 2010.
- WRIGHT, C. M. *et al.* Bridging Radiation Therapy Prior to Commercial Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Elmsford, v.68, n.1, p.178-188, 2020.
- WU, J.; MARKOVA, A.; LACOUTURE, M. E. Dermatologic Adverse Events from Cancer Treatments. *In*: SHEAR, N.H.; DODIUK-GAD, R.P. **Advances in diagnosis and management of cutaneous adverse drug reactions**. Adis: Singapore, 2019. p.131 – 173
- YEH, C. N. *et al.* Fas/fas ligand mediates keratinocyte death in sunitinib-induced hand-foot skin reaction. **J. Invest. Dermatol.**, [S.l.], v. 134, n. 11, p. 2768-2775, 2014.

Submetido em: 20/07/2020

Aceito em: 18/01/2020