

Projeto de Intervenção Profissional II

Reações ungueais e de pele relacionados ao uso da capecitabina: uma revisão da literatura.

Eronice Isaltina da Silva Machado¹

Cristine Boone Costanzi²

Resumo

Introducao: O câncer é um problema de saúde pública mundial. Para o tratamento do câncer, muitas vezes se faz necessário o uso de quimioterapia, sendo a capecitabina um dos fármacos frequentemente utilizado. Esse quimioterápico possui ação citotóxica, o que promove diversos efeitos adversos na pele e anexos cutâneos. **Objetivo:** Este estudo propõe descrever as reações adversas que a Capecitabina desenvolve na pele e no aparelho ungueal. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão de literatura em bases de dados dos últimos cinco anos. Foram pesquisadas as palavras "Capecitabina" associadas a "reações adversas", "síndrome mão-pé" e "unha", em inglês e português nas bases de dados Pubmed e Scielo. **Resultados e Conclusão:** Foram encontrados 15 artigos na associação destes termos. Os principais efeitos adversos da Capecitabina em pele e anexos cutâneos encontrados na literatura foram eritrodisestesia palmo plantar, paroníquia, edema, rash cutâneo, hiperpigmentação, parestesia, paraparesia, dermatite, reações de fotossensibilidade e nos distúrbios ungueais foram encontrados hemorragia subungueal, paroníquia, granuloma piogênico, onicosquizia e onicólise. Sendo assim mostra-se a necessidade de atuação de um profissional podólogo nessas disfunções com o intuito de atenuar essas complicações e trazendo maior qualidade de vida ao paciente. O podologista é o profissional que atua com estas disfunções, dessa forma se mostra a importância da inserção do Podólogo dentro do serviço de saúde, auxiliando na educação, orientação, diagnóstico e tratamento, promovendo uma melhora na qualidade de vida.

Palavras-Chave: Capecitabina; Reações adversas; Distúrbios ungueais

¹ Acadêmica do Curso Superior de tecnologia em Podologia da Universidade de Caxias do Sul

² Professora do Curso Superior de Tecnologia em Podologia da Universidade de Caxias do Sul

Introdução

O câncer é uma doença que se caracteriza por um crescimento desordenado de células do corpo e que pode ocorrer em qualquer região do corpo em ambos os sexos e em qualquer idade. O perfil epidemiológico de pacientes com câncer no Brasil se assemelha muito aos países desenvolvidos. Apesar disso, dentro do Brasil, verifica-se uma grande discrepância nos números de casos de câncer, sendo que, regiões como sul e sudeste, apresentam 180 a 190 novos casos por 100 mil habitantes todo ano, enquanto as regiões norte e nordeste mostram 157 a 164 casos por 100 mil habitantes. (Souza et al, 2023)

Dentre os recursos para tratar o câncer estão a quimioterapia, a radioterapia e a imunoterapia. A quimioterapia é a terapêutica que faz uso de fármacos para atuar na destruição de células doentes que se apresentam em processo de multiplicação desordenada. O processo de quimioterapia propõe o lançamento do fármaco na corrente sanguínea, gerando atuação sistêmica e conseqüentemente reações sistêmicas. Existem diversos tipos de quimioterápicos e dentre eles está a capecitabina, um fármaco utilizado para tratar tumores malignos de características sólidas e que apresenta reações adversas em diversos órgãos e tecidos, principalmente nos anexos cutâneos (INCA, 2022), pois a pele é um órgão que possui um alto metabolismo e grande proliferação celular, tornando esse órgão, um alvo de toxicidade. (Sahah, Ra et al, 2017)

Os principais efeitos adversos da capecitabina são distúrbios gastrointestinais e dermatológicos. O presente estudo propõe descrever pela literatura os efeitos adversos em pele e unhas das mãos e pés de pacientes que fazem uso da Capecitabina, demonstrando a necessidade de cuidado com esses órgãos por profissionais capacitados.

Materiais e métodos

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura realizada em bases de dados publicados no período de 2018 a 2023 em revistas indexadas nas bases Pubmed, Google acadêmico, Capes, Scielo, Medline e sites governamentais de saúde.

Os termos foram pesquisados em inglês e português, associando de forma isolada para identificar a existência de artigos com esses termos. Em seguida a combinação da palavra Capecitabina, "Capecitabine" foi feita com reações adversas, "adverse reaction"; e síndrome pé e mão "foot hand syndrome". Por fim, foi inserido o termo unha "nail".

Além dos artigos pesquisados, foram considerados para o estudo, sites de instituições governamentais, que trazem dados epidemiológicos relativos ao tema abordado e livros que fundamentam conceitos teóricos ao estudo.

Resultados

Após pesquisa dos artigos nas bases de dados com os termos capecitabina e reações adversas foram encontrados 112 artigos. Ao associar o termo síndrome pé-mão foram obtidos 11 artigos, que foram considerados e analisados pelo estudo. Ao final foi incluído o termo "nail" com Capecitabina que apresentou mais 3 artigos. A base de dados SciELO encontrou somente 1 artigo com esses termos.

Discussão

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer é uma doença que possui um conjunto de mais de 100 tipos e se caracteriza por um crescimento desordenado de células ou mutações que invadem órgãos e tecidos, de grande multiplicação celular, gerando tumores, que podem migrar pela corrente sanguínea ou linfática para outras regiões do corpo, o que é denominado metástase. (Silva et al, 2019)

A estimativa, segundo o INCA para o triênio de 2023 a 2025 ocorrerão 704 mil novos casos de câncer, sendo 74 mil (10,5%) de mama, 46 mil (6,5%) de cólon e reto, 21 mil (3,1%) de estômago. A incidência por região demográfica mostra que as regiões Sul e Sudeste concentram 70% dos casos, sendo que em homens, o câncer de próstata é o mais predominante em todas regiões do Brasil, seguido por câncer de cólon e câncer de reto e estômago. Nas mulheres a maior incidência em todas regiões é do câncer de mama seguido pelo câncer de colo do útero. (Santos et al, 2023)

Estudo realizado por Wild, Weiderpass e Stewart em 2020, evidenciaram que condições socioeconômicas impactam na diminuição do câncer associado a infecções. Já os hábitos de vida, como o sedentarismo, alimentação inadequada, tabagismo e etilismo, aumentam os riscos de novos casos de câncer.

A quimioterapia citotóxica desempenha um papel importante no tratamento para o câncer, através da inibição da divisão celular. Estes efeitos estão associados a eventos adversos que relaciona a dose, tipo de droga, tipo de infusão e as reações cessam na maioria das vezes com o fim do tratamento (Cury Martins, 2020).

A quimioterapia oral por capecitabina, é um antimetabólito que tem efeito similar ao 5-Fluorouracil (5-FU), utilizada para protocolos para câncer de mama, colorretal e gástrico, sua administração é realizada por via intravenosa ou oral (XELODA, 2020).

O fármaco capecitabina é um carbamato de fluoropirimidina com ativação e seletividade dentro do tumor, in vitro não é citotóxica, mas in vivo é convertida para fração citotóxica fluorouracil(5-FU), sendo metabolizado posteriormente é catalisada no tumor pelo fator angiogênese associado ao tumor. Timidina fosforilase (TryParse) é essencial para o processo de síntese do DNA, interferindo também no RNA e nas proteínas celulares, o que diminui a exposição de tecidos saudáveis, com esta ativação seletiva os resultados em níveis

intratumorais de 5-FU são significativamente maiores nos tecidos com o tumor (Souza, R de, Mouriel et al, 2019).

A capecitabina é um antineoplásico utilizado para tratamento de tumores sólidos, com efeitos colaterais que podem comprometer a qualidade de vida e a adesão ao tratamento. Para o tratamento de câncer colorretal em estágio inicial a sobrevida média global de pacientes que utilizam este quimioterápico é de cinco anos, com uma taxa de 55% nos países desenvolvidos e 40% nos países em desenvolvimento (XELODA, 2020, Alves et al, 2020).

Capecitabina é indicado como monoterapia em casos que haja preferência para terapia com fluoropirimidinas, e quando combinada tem demonstrada uma melhor sobrevida. A absorção intestinal é intensa e acelerada, pois apresenta uma ligação a proteínas plasmáticas de aproximadamente 54%. A principal via de eliminação é a renal e ocorre após 0,85 horas, sendo que 3% da dose oral é excretada como fármaco inalterado (XELODA, 2020).

O quimioterápico altera estruturas e interrompe reparo endotelial e vascular, danificando os vasos e fibroblastos nas áreas de fricção, o dano epitelial dificulta a capacidade de recuperação da pele dos traumas do dia a dia (McLellan et al, 2015).

Toxicidade cutânea é comum na quimioterapia sistêmica. Um estudo realizado por Anoop, T. M et al, 2021 e colaboradores em 2021, evidência acometimento em cabelo 96%, na pele 92%, unha 34% e mucosa 26%, sendo as reações mais comuns: alopecia, toxicidade ungueal, xerose generalizada e toxicidade de mucosa. Dentre os fármacos que causam todas essas reações de toxicidade cutânea está a capecitabina, além do docetaxel, paclitaxel, capecitabina, doxorubicina, epirubicina e ciclofosfamida. Uma avaliação, com diagnóstico e tratamento precoce dessas alterações, reduz a morbidade, interrupção do tratamento e os efeitos psicológicos negativos relacionados à auto estima e estética dos pacientes.

O uso desta medicação traz alguns efeitos citotóxicos que podem gerar parestesia, distúrbios gastrointestinais, síndrome pé-mão (eritrodismetesia palmo plantar), dermatite, rash cutâneo, astenia (fadiga de causa psíquica ou orgânica), prurido, hiperpigmentação cutânea, reações de fotossensibilidade, distúrbios ungueais, descamação localizada da pele e síndrome radiosensibilização (Kabayashi et al, 2019).

Abaixo serão descritos as principais reações adversas da capecitabina em pele e aparelho ungueal.

Síndrome Mão-pé

Síndrome mãos e pés também conhecida como eritrodismetesia palmo-plantar ou eritema acral das extremidades) é uma toxicidade cutânea que a gravidade varia de 1 a 3 graus. Na Capecitabina em monoterapia o tempo médio de tratamento é de 79 dias que

podem variar de 11 a 360 dias. (Segundo Costa e al). Os graus mais leves (Grau I) apresentam, disestesia/parestesia, eritema, sensação de formigamento e desconforto não afetando as atividades normais. O Grau II tem eritema doloroso, edema das extremidades, o desconforto afeta as atividades do dia a dia. O Grau III possui descamação úmida, bolhas, ulcerações, dor intensa nas extremidades e desconforto intenso impedindo as atividades laborais e atividades do dia a dia. Nos graus 2 e 3 a capecitabina geralmente é interrompida ou suspensa pelo médico e nesses casos geralmente ocorre perda de impressões digitais (Costa JS et al, 2019, Kobayashi et al, 2019).

As células tumorais têm uma alta taxa de proliferação celular, assim como as células da medula, dos folículos pilosos, e do revestimento das mucosas. Sendo assim o efeito citotóxico de alguns medicamentos se mostram mais intensos em algumas estruturas. A Síndrome mão-pé (SMP), ocorre com muita frequência pela vulnerabilidade dos tecidos cutâneos (Ahn HR, et al, 2021).

O uso de compressas frias e úmidas associadas a hidratação da pele com aloe vera e dexpanthenol apresenta grandes benefícios e alívios na sintomatologia da síndrome mão e pé, além de proporcionar regeneração tecidual (Costa JS et al, 2019).

O estudo de Ru Yu sugere hidratar a pele três vezes ao dia, com cremes à base de ureia a 10%, o que mantém a umidade da pele, auxiliando na manutenção da sua integridade (Ru Yu et al, 2021).

As questões estéticas influenciam diretamente em questões psicossociais nos pacientes em tratamento, orientações sobre os cuidados com a manutenção da pele e unhas minimiza os efeitos adversos do fármaco, diminuindo a descontinuidade do tratamento pelo paciente como os riscos de alterações que levem a diminuição da dose ou troca do fármaco (Gratiaux et al, 2022).

Distúrbios ungueais

Estudos realizados por Naveed e colaboradores em 2019 e Pavey e colaboradores em 2015, relataram a presença de alterações ungueais em 62,2% dos pacientes. Essas alterações podem estar associadas às combinações dos agentes quimioterápicos que provocam alteração dermatológica como modificação da cor, estrutura e dos tecidos moles adjacentes (Cury Martins, 2020).

Estima-se que os pacientes sejam afetados por alterações ungueais, sendo que a hemorragia subungueal ocorre em 11% a 51% dos pacientes. Algumas evoluem para onicólise e abscesso, hemorragias subungueais em estilhaço (linhas longitudinais pretas, vermelhas e marrons) na forma assintomática e afetam principalmente as unhas das mãos. Já o estudo Gratiaux em 2019 demonstrou que de 25 a 75% dos pacientes apresentam hemorragias subungueais (Costa JS et al, 2019). Já a toxicidade do medicamento

relacionada a fissuras periungueais, paroníquia, granuloma piogênico, ocorre em 17,2%, e geralmente se desenvolve dois meses após o início da terapia (Cury Martins, 2020).

O uso da Capecitabina em combinação a outros fármacos quimioterápicos inibidores de fator de crescimento epidérmico (EGFRI) eleva em 30% os casos de granuloma piogênico, segundo estudo de Panariello e colaboradores em 2020 (Panariello L et al, 2020).

Alterações da placa ungueal, unhas quebradiças, unhas fracas, onicólise e onicosquizia (descamação da placa ungueal), podem ser tratadas com medidas preventivas. Quando ocorre a onicólise o paciente deve ter cuidado para não ocasionar traumas e contaminação por pseudomonas. Estudos demonstram que de 25% a 70% dos pacientes são acometidos por hemorragias subungueais em estilhaços assintomáticos (linhas longitudinais pretas, vermelhas ou marrons) normalmente acometimento é nas unhas das mãos (Gratiaux, 2022, Costa JS et al, 2019).

Conhecer os diagnósticos para realizar orientação, avaliação e intervenção adequada para prevenção e alívio, colabora com o tratamento, continuidade, adesão e melhora de qualidade de vida. O uso de antineoplásicos orais deve ter a educação aos pacientes e familiares, criando estratégias de monitoramento e intervenção caso necessário. (Costa JS et al, 2019)

Alterações cutâneas

Os quimioterápicos inibidores de multiquinase e fatores de crescimento vascular diminuem a resposta celular, o que favorece a formação de lesões cutâneas em locais de maior atrito da pele, como por exemplo as regiões axilares, planta dos pés e palma das mãos (Costa JS et al, 2019).

O acúmulo desses quimioterápicos ocorre em concentração maior nos ductos écrinos da planta dos pés e palma das mãos, principalmente no estrato córneo espesso, onde acaba atuando como reservatório, ocasionando danos oxidativos de radicais livres tóxicos, evoluindo para lesões e apoptose dos queratinócitos (Costa JS et al, 2019).

A Xerose é uma condição cutânea que se caracteriza pelo ressecamento da pele, pela falta de produção de sebo e suor, e naturalmente é mais frequente nos idosos.

O seu aparecimento ocorre nos pacientes em tratamento de câncer pela diminuição das atividades celulares. A incidência pode variar muito, podendo ser de 1% a 84%, colaborando com diminuição da qualidade de vida favorecendo a infecções, sensibilização a alérgenos e prurido (Gratiaux, 2022).

O pseudo vitiligo, doença caracterizada pela perda de melanócitos que resulta em máculas branco-calcárias, não escamosa, ocorre de 15% a 25% nos pacientes que fazem quimioterapia por capecitabina, e está relacionado a superestimulação de melanócitos foliculares que migram para superfície durante a epitelização. A literatura descreve que os

sintomas desapareceram lentamente após o término da medicação (Gratiaux, 2022, Berqvist C. et al, 2020).

A hiperpigmentação é outra reação decorrente da quimioterapia por Capecitabina. Ela se manifesta em diversos locais e com diferentes padrões, visto comumente na pele, nas unhas e mucosas. Aparecem dias ou meses após o início do tratamento e desaparecem meses após o término. Essa disfunção é classificada no grau 1 e 2. O Grau I acomete em torno de 10% da área corporal com hiperpigmentações e geralmente não tem grande impacto psicossocial. Já o Grau II afeta mais de 10% da área corporal e possui impacto psicossocial pelos fatores estéticos, auxiliando para o descontinuação do tratamento (Nascimento et al, 2023).

Ainda segundo Nascimento e colaboradores em 2023, os casos de hiperpigmentação são predominantes em mulheres, negros, podendo ter uma interação relacionada a hormônios sexuais.

Com o crescente número de pacientes oncológicos e as manifestações patológicas e dermatológicas de mãos e pés relacionadas aos quimioterápicos, o tempo de tratamento, e a diversidade dos medicamentos utilizados para os mesmos, nota-se a importância da atuação de profissionais da área da saúde, incluindo a Podologia na prevenção, diagnóstico, tratamentos e orientações, objetivando manter a condição de pele e unha dos membros inferiores dos pacientes, evitando assim o agravamento dessas patologias, propondo a melhora clínica dermatológica e ungueal desses pacientes (Pavey et al, 2015, Zalacain et al, 2017, Gallego et al, 2017).

Estudos realizados por Dhand 2019 e Abey 2022 e seus colaboradores, evidenciam a relevância da podologia no âmbito de diagnóstico precoce, orientações e intervenções podológicas em pacientes, auxiliando na melhora clínica, orientando para o autocuidado e minimizando os custos relacionados a internações.

Considerações Finais

Este estudo conclui que o uso da Capecitabina gera distúrbios ungueais e distúrbios dermatológicos, efeitos citotóxicos nos pacientes tratados com este quimioterápico.

Os principais efeitos adversos da Capecitabina na pele encontrados na literatura são Síndrome mão-pé, paroníquia, xerose, discromias, dermatite, reações de fotossensibilidade, como distúrbios ungueais hemorragia subungueal, paroníquia, granuloma piogênico, onicosquizia, onicólise.

A importância de reconhecer, controlar as toxicidades relacionadas ao quimioterápico e educar o paciente, confere um papel importante aos profissionais da área da saúde. A atuação das equipes interprofissionais mostra-se cada vez mais necessária,

pois as disfunções e complicações encontradas em pacientes oncológicos são multifatoriais, mostrando-se a relevância das equipes interprofissionais para proporcionar uma atuação ampla e humanizada.

Desta forma o profissional podólogo se faz necessário nas equipes de saúde, atuando de forma preventiva, educativa buscando minimizar os efeitos adversos e tratar quando for necessário as patologias que cabem em suas competências.

Referências

ABEY, Sally; ANIL, Krithika; HENDRY, Philip; DEMAIN, Sara. **The application, character, and effectiveness of person-centred care with service-users, and the community within the discipline of podiatry: a scoping review.** J Foot Ankle Res. 2022 Aug 19;15(1):63.

AHN, Han Rim; LEE, Sang-kyung et al. **Stevens-Johnson syndrome and concurrent hand foot syndrome during treatment with capecitabine: A case report.** World J Clin Cases. 2021 Jun 16;9(17):4279-4284.

ALVES, E. A.; TAVARES, G. G. .; BORGES, L. L. **Importância da Atenção Farmacêutica para a quimioterapia. Antitumoral.** REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS, [S. l.], v.6, n.15, 2020. Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/35>. Acesso em: 9 jul. 2023.

ANOOP, T. M.; RONA, J. P; MINI, P. N; PRANAB, K. P.; GAYATRI, G. and STEFFI, C. **"Cutaneous Toxicities in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy and Targeted Agents—An Observational Clinical Study."** Clinical Breast Cancer 21.4 (2021): E434-447. Web.

BERGQVIST, C., EZZEDINE, K. **Vitiligo: A Review.** *Dermatology*. 2020;236(6):571-592. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32155629.

DHAND, S. **Multidisciplinary Approach to PAD: Who's on Your Team?** Semin Intervent Radiol. 2018 Dec;35(5):378-383. Epub 2019 Feb 5.

COSTA, J. S.; SILVA, G. M.; KAMEO, S. Y.; AMORIM, B. F.; RAMOS, M. J. **Síndrome Mão-Pé Induzida por Quimioterapia: Abordagem Clínica e Epidemiológica de Pacientes com Câncer.** Revista Brasileira de Cancerologia 2019; 65(2): e-10285. Disponível: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/285/450>

CURY MARTINS, J.; ÉRIS, A. P. M.; ABDALA, C. M. Z.; SILVA, G. B.; MOURA, V. P. T.; SANCHES, J. A. **Gerenciamento de dermatológico desfavoráveis eventos de Câncer terapias: recomendações de um especialista em painel.** Um sutiãs Dermatol. 2020

;95:221---237. trabalho realizado na faculdade de Medicina, universidade de são Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

GALLEGO, Jiménez, PERES QUIRÓS, Ana María. **Manuel.Prevenición de la toxicidad ungueal por tratamiento con quimioterapia.** Dipòsit Digital de la Universitat de Barcelona. juny 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/2445/115602>. Acesso em 22 jun 2023.

GRATIAUX, J.; GOSSELIN, C.; REZZAG-MACHLINE, C., et al. **Um caso de hipopigmentação palmar induzida por capecitabina em um paciente com câncer gastrointestinal.** Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2022;28(1):247-249.

BRASIL, 2023. **O que é Câncer?**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 20 mai. 2023. INCA

KAMEO, S. Y.; BARBOSA-LIMA, R.; FONSECA, T. V. .; VASSILIEVITCH, A. C. .; MARINHO, P. M. L. .; SAWADA, N. O. .; SILVA, G. M. . **Alterações Dermatológicas Associadas ao Tratamento Oncológico de Mulheres com Câncer de Mama.** Revista Brasileira de Cancerologia, [S. l.], v. 67, n. 2, p. e-071133, 2021.

KOBAYASHI, K.; KAWAKAMI, K.; YOKOKAWA, T.; AOYAMA, T.; SUZUKI, K.; WAKATSUKI, T.; SUENAGA, M.; SATO, H.; SUGIYAMA, E. YAMAGUCHI, K.; HAMA, T; **Association of Hand-Foot Skin Reaction with Regorafenib Efficacy in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer.** Oncology. 2019;96(4):200-206. doi: 10.1159/000495989. Epub 2019 Feb 14.

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.** Ann Oncol. 2015 Oct;26(10):2017-26. Epub 2015 Jun 1.

NASCIMENTO, A. D. A. D.; PORTO, D. M.; VIDAL, A. K. L. **Capecitabine-induced oral mucosal hyperpigmentation associated with hand-foot syndrome - A literature review.** An Bras Dermatol. 2023 May-Jun;98(3):302-309.

NAVEED, S.; THAPPA, D. M.; DUBASHI, B.; PANDJATCHARAM, J.; MUNISAMY, M.; SINGH, N. **Mucocutaneous Adverse Reactions of Cancer Chemotherapy and Chemoradiation.** Indian J Dermatol. 2019 Mar-Apr;64(2):122-128.

PANARIELLO, L.; DONNARUMMA, M.; IAFFAIOLI, R. V.; CHIODINI, P.; ANNUNZIATA, M. C.; PEDUTO, T.; FABBROCINI, G. **Skin Toxicities During Colorectal Cancer Chemotherapy: Incidence and Pearls of Treatment in Our Experience.** Clin Colorectal Cancer. 2020 Dec;19(4):e235-e242.

PANDY, J. G. P.; FRANCO, P. I. G.; LI, R. K. **Prophylactic strategies for hand-foot syndrome/skin reaction associated with systemic cancer treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Support Care Cancer. 2022. Nov;30(11):8655-8666.

PAVEY, R. A.; KAMBIL, S. M.; BHAT, R. M. **Dermatological adverse reactions to cancer chemotherapy.** Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2015;81(4):434.

RU, Y. U.; LIEN, R. Y.; TUNG, H. H.; WU, S. L.; HU, S. H.; LU, L. C.; LU, S. F. **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 Rep (Hoboken). 2022 Jul;5(7): e1532.

SAHAH, R. A.; BENNETT, D. D.; BURKARD, M. E. **Photosensitive lichenoid skin reaction to capecitabine.** BMC Cancer. 2017 Dec 19;17(1):866.

SANTOS, M. de O.; LIMA, F. C. da S. de; MARTINS, L. F. L.; OLIVEIRA, J. F. P.; ALMEIDA, L. M. de; CANCELA, M. de C. **Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025.** Revista Brasileira de Cancerologia, [S. l.], v. 69, n. 1, p. e-213700, 2023. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>. Acesso em: 17 maio. 2023.

SILVA, L. C. A. da; SIGNOR, A. C.; PILATI, A. C. L.; DALFOLLO, B. R.; OLIVEIRA, D. R. . **Abordagem Educativa ao Paciente Oncológico: Estratégias para Orientação acerca do Tratamento Quimioterápico.** Revista Brasileira de Cancerologia, [S. l.], v. 65, n. 1, p. e-06305, 2019.

SOUZA, R. de; MORIEL, P.; DUARTE, N.; TEIXEIRA, J.; MEDEIROS, M.; COBAXO, T.; PASSOS, C. **Caracterização farmacoepidemiológica de pacientes em uso do antineoplásico oral Capecitabina: perfil de adesão ao tratamento e análise de qualidade de vida .** Revista dos Trabalhos de Iniciação Científica da UNICAMP, Campinas, SP, n. 27, p. 1-1, 2019.

XELODA. **Bula do Medicamento,** Medic 2020. Disponível em: <https://noticias.4medic.com.br/bula/xeloda/> Acesso em jun 2023

WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. **Relatório Mundial de câncer: Pesquisa para o câncer para prevenção do câncer.**IARC Publications Website - World Cancer Reports. Disponível em : <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports>, acesso em 22 jun 2023.

ZALACAIN, Antonio; CORAL GALLART, Anna. **Efectes secundaris dels quimioteràpics en el peu.** Dipòsit Digital de la Universitat de Barcelona.juny 2017. Disponible em: <http://hdl.handle.net/2445/114151>. Acesso em 22 jun 2023