

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Síndrome mão-pé e alterações ungueais secundárias ao tratamento
com paclitaxel: existe relação com presença de fungos?

PAULINA PATENTE PEREIRA

UBERLÂNDIA

2020

PAULINA PATENTE PEREIRA

Síndrome mão-pé e alterações ungueais secundárias ao tratamento
com paclitaxel: existe relação com presença de fungos?

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Ângela Ribeiro

UBERLÂNDIA

2020

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

P436 Pereira, Paulina Patente, 1991-
2020 Síndrome mão-pé e alterações ungueais secundárias ao
tratamento com paclitaxel: existe relação com presença
de fungos? [recurso eletrônico] / Paulina Patente
Pereira. - 2020.

Orientador: Reginaldo dos Santos Pedroso.
Coorientadora: Maria Ângela Ribeiro.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.655>
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas. I. Pedroso, Reginaldo dos Santos,
1972-, (Orient.). II. Ribeiro, Maria Ângela, 1965-,
(Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia.
Pós-graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Secretaria da Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 09 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: 34 3225-8604 - www.ppcsa.famed.ufu.br - copme@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Profissional do PPCSA, 007/2020				
Data:	26 de agosto de 2020	Hora de início:	13:30	Hora de encerramento:	15:30
Matrícula do Discente:	11812PSC010				
Nome do Discente:	Paulina Patente Pereira				
Título do Trabalho:	Síndrome mão-pé e alterações ungueais secundárias ao tratamento com paclitaxel: existe relação com presença de fungos?				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	Prevenção de agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Infecções hospitalares				

Reuniu-se, via webconferência, na sala virtual do PPCSA, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Uberlândia, na plataforma Conferenciaweb/MConf/RNP, em conformidade com a Portaria nº 36, de 19 de março de 2020, da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Simone de Araújo Medina Mendonça - FAS/UFMG; Regina Helena Pires - UNIFRAN; e Reginaldo dos Santos Pedroso - ESTES/UFU, orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu à Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Reginaldo dos Santos Pedroso, Presidente**, em 26/08/2020, às 15:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Simone de Araújo Medina Mendonça, Usuário Externo**, em 26/08/2020, às 15:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Regina Helena Pires, Usuário Externo**, em 26/08/2020, às 15:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2221048** e o código CRC **02A1D5C7**.

Dedico este trabalho aqueles que sempre me apoiaram incondicionalmente na minha jornada. Minha Família. E em memória ao meu Pai, sei que ele está comigo onde eu estiver.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que com seu Amor Supremo me guiou nesta caminhada.

Aos meus pais, Maria Pereira da Penha e Adálio Patente *in memoriam*, por todo amor transmitido, por entenderem minhas ausências e me incentivarem em todos os momentos.

Aos meus irmãos e sobrinhos que mesmo com a distância nunca me deixaram desistir.

Agradeço o meu noivo Gabriel de Oliveira Faria que me acompanhou ao longo dessa jornada, por todo carinho, paciência e companheirismo.

Ao senhor Francisco Lúcio de Faria e a Senhora Marta Silva de Oliveira, futuros Sogro e Sogra, que também sempre me apoiaram e acolheram em sua família, tornaram mais leve o fardo de estar longe da minha.

Agradeço meus colegas, Mário Nunes Filho e Rafael Alves da Silva, companheiros de residência que também me ajudaram nessa caminhada.

Aos farmacêuticos e toda equipe de farmácia, do Hospital de Clínicas de Uberlândia, pelo apoio e conhecimento transmitido.

Aos profissionais do laboratório de análises clínicas, em especial Tomaz de Aquino Moreira e Lucivânia Duarte Silva Malvino, sem vocês este trabalho não seria possível.

Agradeço ao professor Lúcio Borges de Araújo pelo auxílio na realização do trabalho.

Agradeço as pacientes do setor de oncologia que aceitaram participar do estudo, pela luta que travam diariamente contra uma doença tão temida, são guerreiras, e sua luta me vem com inspiração para seguir em frente, vocês estarão sempre em minhas orações.

Ao meu orientador, professor Dr Reginaldo dos Santos Pedroso pela paciência, orientações, e por ter confiado no meu trabalho, obrigada por tudo.

A minha orientadora, Dra Maria Ângela Ribeiro, pela disponibilidade que demonstrou para me orientar, pelo apoio e dedicação que tornou possível a concretização deste trabalho.

RESUMO

Síndrome mão-pé e alterações ungueais secundárias ao tratamento com paclitaxel: existe relação com presença de fungos?

Introdução: O câncer é um problema de saúde pública mundial que causa milhares de mortes por ano. Dentre os diferentes tipos de câncer, o de mama é o mais frequente entre as mulheres. A quimioterapia com uso de paclitaxel induz diversas reações adversas como a síndrome mão-pé. Essa é uma reação tóxica cutânea que atinge principalmente mãos, pés e unhas. As alterações ungueais quando manifestadas, podem levar à predisposição para infecções, como a onicomicose. **Objetivo:** Neste estudo foi pesquisada a frequência de alterações ungueais e a presença de fungos em unhas de mãos e/ou pés de pacientes com síndrome mão-pé em decorrência ao tratamento com paclitaxel. **Materiais e Métodos:** Estudo prospectivo, realizado no período de outubro de 2018 a dezembro de 2019, que incluiu 81 pacientes em tratamento para câncer de mama, em uso de paclitaxel e que, apresentaram sinais e/ou sintomas da síndrome mão-pé com ou sem alterações ungueais. Os dados foram coletados por meio de entrevistas guiadas por questionário estruturado, informações de prontuário e resultados de exames micológicos. **Resultados:** A idade média das mulheres foi de $54,7 \pm 7,4$ anos. Alterações ungueais ocorreram em 69 pacientes (85,2%), e destas, 43(62,3%) apresentaram pesquisa positiva para fungos. Foram identificados fungos dermatófitos (n=15; 27,2%), filamentosos não dermatófitos (n=8; 14,5%) e leveduras (n=38; 69,0 %). **Conclusão:** As alterações ungueais foram as manifestações mais frequentes nas pacientes com síndrome mão-pé em tratamento com paclitaxel e ocorreram em 85,2%. Foi evidenciado que fungos estão presentes nas unhas, em até 65,28%, dessas pacientes, sendo os mais frequentes o gênero *Candida* e *Trichophyton*. Os resultados do estudo apontam para a necessidade da seleção de alternativas de manejo seguro para as pacientes, de forma que possa prevenir as lesões ungueais e evitar a proliferação de fungos e assim reduzir os impactos negativos na qualidade de vida.

Palavras-chave: onicomicose; neoplasias da mama; paclitaxel; dermatofitose; síndrome...
mão-pé.

ABSTRACT

Hand-foot syndrome and nail disorders secondary to paclitaxel treatment: is there a relationship with the presence of fungi?

Introduction: Cancer is a worldwide public health problem that causes thousands of deaths each year. Instead of different types of cancer, the breast cancer is the most frequent among women. Paclitaxel chemotherapy induces several adverse reactions including hand-foot syndrome. This syndrome is a toxic skin reaction that mainly affects hands, feet and nails. Nail changes can lead to predisposition to infections, such as onychomycosis.

Aims: To investigate the frequency of nail changes and the presence of fungi on the on fingernails and toenails of the patients with hand-foot syndrome due to of treatment with paclitaxel. **Materials and Methods:** Prospective study, carried out from October 2018 to December 2019, which included 81 patients undergoing treatment for breast cancer, using paclitaxel and who presented signs and / or symptoms of hand-foot syndrome with or without nail changes. Data were collected through interviews guided by a structured questionnaire and information was taken from medical records and results of mycological tests. **Results:** The average age of women was 54.7 ± 7.4 years. Nail changes occurred in 69 patients (85.2%), and of these, 43 (62.3%) presented positive test for fungi. Dermatophyte fungi (n = 15; 27.2%), non-dermatophyte filamentous fungi (n = 8; 14.5%) and yeasts (n = 38; 69.0%) were identified. **Conclusion:** Nail changes were the most frequent manifestations in patients with hand-foot syndrome treated with paclitaxel. It was evidenced that fungi are present in the nails of the most of the patients, and the most frequent are *Candida* and *Trichophyton* species. The results pointed to the need to select safe management alternatives for patients, so that they can prevent nail lesions, prevent fungi proliferation and reduce negative impacts on quality of life.

Keywords: onychomycosis; breast neoplasms; paclitaxel; dermatophytosis; hand-foot syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas e comorbidades de pacientes com câncer de mama e em tratamento com paclitaxel	43
Tabela 2 – Análise univariada e multivariada das características associadas à lesão nas unhas.....	44
Tabela 3 – Análise univariada das características associadas à presença de fungos.....	45
Tabela 4 – Fungos isolados das unhas das mãos e dos pés das pacientes com câncer de mama em tratamento com paclitaxel	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

GTM	Gerenciamento da Terapia Medicamentosa
SMP	Síndrome Mão-Pé
FFND	Fungos Filamentosos Não Dermatófitos
PRM	Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos
ACT	Adriamicina, Ciclofosfamida, Taxol
ACT-H	Adriamicina, Ciclofosfamida, Taxol e Herceptin
HER2	Receptor Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	CÂNCER DE MAMA E TRATAMENTO COM TAXANOS.....	15
2.2	SÍNDROME MÃO-PÉ	16
2.3	ONICOMICOSSES	17
2.4	O SERVIÇO DE GERENCIAMENTO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA NO TRATAMENTO DO CÂNCER.....	20
3	JUSTIFICATIVA.....	22
4	OBJETIVOS.....	23
4.1	OBJETIVO GERAL.....	23
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
5	METODOLOGIA	24
6	RESULTADO.....	28
6.1	ARTIGO	29
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
8	REFERÊNCIAS	51
	APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ...	57
	APÊNDICE II - FICHA DE AVALIAÇÃO	58
	ANEXO I - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	59

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está estruturada no formato alternativo aprovado pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, o qual permite que os resultados do estudo sejam apresentados em formato de artigo científico.

A formatação e a estruturação do texto foram feitas de acordo com as recomendações do Programa de Pós-Graduação e a Normalização de Trabalhos Acadêmicos, disponíveis em www.bibliotecas.ufu.br/treinamentos (acesso em 22/05/2020).

O trabalho está organizado, portanto, nas seguintes seções: (1) Introdução; (2) Fundamentação teórica, que aborda o referencial teórico que norteou as hipóteses do presente trabalho; (3) Objetivos, em que são expostos os propósitos do estudo; (4) Metodologia; (5) Manuscrito, com os resultados da pesquisa; (6) Considerações finais, que discorre sobre a síntese dos principais resultados do estudo.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública mundial, com estimativa de que até 2025 seja a causa de 6 milhões de mortes por ano (INCA, 2020). No Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos; 450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma (INCA 2020). Entre os diferentes tipos, o câncer de mama é o mais prevalente entre as mulheres em todo o mundo (CRONIN *et al.*, 2018). Os fatores que têm favorecido o aparecimento do câncer de mama são o processo de industrialização, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, consumo de álcool e baixa paridade (INCA, 2020; ARAÚJO NETO; TEIXEIRA, 2017).

O câncer é uma doença crônica e, nesta condição, demanda um projeto terapêutico de longo prazo (BRASIL, 2013), do qual participam profissionais de saúde de formações diversas, com previsão de acesso a medicamentos, e acima de tudo, a um serviço de Gerenciamento da Terapia Medicamentosa (GTM) que ajuda o paciente obter os melhores resultados possíveis do tratamento com indicação adequada, efetividade terapêutica e segurança (MENDONÇA *et al.*, 2016; DETONI *et al.*, 2016).

O tratamento inclui diversas alternativas como cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal, imunoterapia e terapia alvo, de forma individualizada ou combinada de acordo com o tipo, estadiamento e localização (DA SILVA *et al.*, 2019; INCA, 2020).

A quimioterapia tem sido uma das principais alternativas de tratamento do câncer de mama, a utilização de fármacos que atuam de forma sistêmica no processo de crescimento e divisão das células ativas, impedindo a progressão da doença. Porém esses agentes também afetam as células não neoplásicas do paciente, o que explica o surgimento das reações adversas (GABRIEL *et al.*, 2017).

Dentre as reações adversas mais experimentadas por pacientes em uso do paclitaxel, está a síndrome mão-pé (SMP). Esta síndrome é uma reação adversa importante com um potencial de toxicidade cutânea limitante ao uso da dose efetiva para o tratamento com vários fármacos, inclusive com os taxanos, cuja incidência varia, de acordo com o fármaco, de 20 a 60% dos pacientes tratados com quimioterápicos antineoplásicos (NAGORE *et al.*, 2016).

Entre as reações cutâneas, a SMP é uma observação comum na clínica, porém pouco estudada (PEREIRA *et al.*, 2019). Na literatura não foi encontrado estudo que

identificou a sucessão de itens causais da reação nem mesmo o seu gerenciamento. A maioria dos estudos relaciona conduta clínica de forma empírica, com redução de dose do medicamento e/ou interrupção do tratamento (CORAZZA *et al.*, 2013). Não se sabe ao certo o mecanismo da reação adversa e se esta faz relação com alguma outra enfermidade como micoses que acometem as palmas das mãos, a planta dos pés ou as unhas (onicomicoses).

As onicomicoses, de maneira geral, podem ter impacto significativo na condução do protocolo de tratamento para o câncer de mama se não tratadas adequadamente. Assim, o diagnóstico adequado, o tratamento específico e a melhora do quadro clínico, podem contribuir com o sucesso do tratamento indutor da micose. O diagnóstico apropriado incluindo análises laboratoriais para a identificação do possível agente causal torna-se necessário para que seja instituído o tratamento apropriado (ELEWSKI *et al.*, 1998).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER DE MAMA E TRATAMENTO COM TAXANOS

O câncer de mama é o principal tipo de câncer que atinge mulheres, e sua incidência tem demonstrado níveis ascendentes tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento (BONILLA; TABANERA; MENDOZA, 2017). A estimativa para o Brasil para cada ano do triênio 2020-2022 é um aumento de 66.280 casos novos de câncer de mama (INCA, 2020).

Alguns fatores estão relacionados com o desenvolvimento do câncer de mama. Existem aqueles que são passíveis de intervenção, como obesidade, tabagismo, exposição à radiação ionizante; e outros inerentes ao indivíduo, como idade avançada, histórico familiar de câncer de ovário ou mama e mutações genéticas (THULER *et al.*, 2003). A incidência, seguida de mortalidade por câncer de mama, tende a crescer a partir dos 40 anos (INCA, 2020). A triagem com mamografias e as terapias sistêmicas estão entre os fatores de redução da mortalidade (BERRY *et al.*, 2005).

O tratamento do câncer de mama pode ser realizado de diversas maneiras, isoladas ou associadas, como quimioterapia, radioterapia, cirurgia, imunoterapia e hormonioterapia (DA SILVA *et al.*, 2019). A quimioterapia tem como característica afetar o ciclo celular de forma que a célula não consiga se multiplicar, reduzindo o tumor (BONASSA; GATO, 2012).

Os fármacos antineoplásicos da classe dos taxanos, representados pelo docetaxel e paclitaxel, são amplamente utilizados na quimioterapia. O docetaxel e o paclitaxel, agem estabilizando os microtúbulos de tubulina durante a mitose. A quebra desse equilíbrio altera a estrutura celular e suas funções, impedindo sua desagregação e resultando em apoptose ou morte celular (DONATI *et al.*, 2011; NERIS *et al.*, 2016). O docetaxel é originado da folha da *Taxus baccata* e o paclitaxel da casca da árvore *Taxus brevifoliae* (ROWINSKY; DONEHOWER, 1995, DONATI *et al.*, 2011). Ambos os fármacos, atuam em células com alta taxas de multiplicação, como sua ação não é específica para células neoplásicas, células normais com alta taxa de metabolismo como pele e seus anexos também são atingidas (HOFFMANN *et al.*, 2018).

Nos serviços de oncologia os taxanos são utilizados no tratamento adjuvante contemplando os protocolos ACT (doxorrubicina, ciclofosfamida, taxano) e ACT-H (doxorrubicina, ciclofosfamida, taxano e trastuzumabe) (DANTAS; ROSSI, 2013).

Nos protocolos ACT ou ACT-H com o uso do paclitaxel ocorre em intervalos de 21 dias na dose de 175 mg/m², por 4 ciclos. No entanto, após estudos demonstrarem eficácia e boa tolerabilidade, tem sido utilizado com doses de 80 mg/m² semanal durante 12 semanas. A dose do fármaco, no entanto, pode variar conforme o protocolo de tratamento, diagnóstico, peso e superfície corporal (DANTAS; ROSSI, 2013, DAGNONI *et al.*, 2016)

O uso de paclitaxel pode produzir reações adversas indesejáveis podendo, assim, interferir no regime terapêutico proposto. Reações como mielossupressão, alopecia, neuropatia periférica e distúrbios gastrintestinais são evidenciados com o uso desses medicamentos (SIDNEY *et al.*, 2017). As reações adversas dermatológicas são frequentes, e sinais de toxicidade cutânea são observados em cerca de 65% dos casos, dentre os quais estão as reações de hipersensibilidade e alterações ungueais. Geralmente são dose-dependentes e variam de acordo com o esquema terapêutico, dose cumulativa, frequência das doses e combinações com outros quimioterápicos (SIBAUD *et al.*, 2016).

As reações adversas como mielossupressão são bem gerenciadas com terapias de suporte, porém as reações cutâneas nas mãos, pés e unhas são negligenciadas na prática clínica, e a literatura pouco relata, apesar dessas reações interferirem na qualidade de vida dos pacientes com câncer (MCCARTHY *et al.*, 2014) e comprometer a eficácia do tratamento (PEREIRA *et al.*, 2019).

2.2 SÍNDROME MÃO-PÉ

A síndrome mão-pé (SMP) foi descrita pela primeira vez associada ao uso do mitotano (ZUEHLKE, 1974). Desde então, relatos da síndrome ao uso de outros quimioterápicos como fluoracil, citarabina, doxorubicina lipossomal, capecitabina, paclitaxel e docetaxel entre outros fármacos. Ela também conhecida como Eritrodisestesia palmo-plantar, Eritema Acral, Reação de Burgdorf, ou Síndrome de Lokich-Moore (SIMÃO *et al.*, 2012).

As queixas principais do paciente com a síndrome são sensação de formigamento, queimação, pontadas em mãos, dedos e pés, além de edemas em mãos e pés, eritema, perda de sensibilidade e dor. Também podem apresentar, em casos graves, descamação, bolhas e úlceras (SIMÃO *et al.*, 2012). Apesar de geralmente acometer as regiões das mãos e pés, também já foram relatados em outras partes do corpo como pescoço, rosto e virilha (OZKOL *et al.*, 2016), como observados em paciente em uso de Taxanos, por

exemplo (KARA; SAHIN; ERKISI, 2006). Em pacientes oncológicos o formigamento, ardor, eritema doloroso, vários graus de disestesia, descamação da pele é observado após administração dos quimioterápicos e em casos mais graves ocorrem bolhas, úlceras e atrofia muscular levando a dificuldade de movimento (ZHAO *et al.*, 2014; BISPO JÚNIOR *et al.*, 2017). Os sintomas característicos da SMP podem aparecer graus variados conforme a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 4.0 (CTCAE) (INC, 2010).

Estas manifestações podem ocorrer em qualquer fase do tratamento com início desde as primeiras 24 horas de tratamento até 10 meses após o início da infusão do agente quimioterápico (SCHEITHAUER; BLUM, 2004; HARRIS *et al.*, 2014). A ocorrência da síndrome depende do aumento da dosagem, frequência da dose, número de ciclos, e tipo de fármaco (OZKOL *et al.*, 2016). Estas reações adversas apesar de não oferecerem risco fatal para o paciente durante o tratamento favorece a mudanças significativas no percurso do tratamento; cujas consequências resultam em um impacto negativo para o paciente porque é uma condição que geralmente implica na modificação ou descontinuação da dose do tratamento com o agente quimioterápico (SIBAUD *et al.*, 2011).

A patogênese da SMP ainda é desconhecida. Acredita-se que seja resultado da rápida re-epitelização, rica vascularização, alta concentração de glândulas écrinas em certas regiões do corpo, como nas mãos e nos pés, além dos atritos e traumas sofridos nessas regiões, que favorecema descamação celular (CORAZZA *et al.*, 2014).

Os métodos eficazes e específicos para tratamento da SMP ainda não foram elucidados (PEREIRA *et al.*, 2019). Algumas propostas estão sendo estabelecidas como o uso de pomadas protetoras a base de ureia ou de lanolina, terapia tópica com corticosteroides, uso de piridoxina e analgésicos, elevação dos membros no momento da infusão da quimioterapia, uso de compressas frias além do uso de antibióticos para prevenção de infecções secundárias, aumento do intervalo da administração do fármaco, diminuição da dose ou mesmo a interrupção do tratamento (KATOH *et al.*, 2004; BISPO JÚNIOR *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2019).

2.3 ONICOMICOSSES

Onicomicose é um termo utilizado para definir qualquer infecção fúngica da unha e pode representar um problema de saúde mais grave em pacientes imunocomprometidos como o caso dos pacientes em tratamento oncológico (ELEWSKI *et al.*, 1998; ZAITZ *et*

al., 2010), pois servirá de porta de entrada para outros microrganismos. A onicomicose é uma infecção difícil de tratar e estima-se que seja responsável por 50% de todas as doenças das unhas (GUPTA *et al.*, 2016). Fatores como idade, comorbidades como a diabetes, imunossupressão, traumas nas unhas, má circulação periférica; estilo de vida, ocupação, fatores ambientais como localização geográfica, condições climáticas e, uso de agentes terapêuticos como antineoplásicos e uso indiscriminado de antibióticos contribuem para aumento da prevalência de onicomicoses (ELEWSKI *et al.*, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2015; AGGARWAL *et al.*, 2020).

A onicomicose pode atingir até 18,5% da população mundial, afetando mais homens do que mulheres, é considerada uma infecção associada e pode atingir até 20% ou mais pessoas entre 40 e 60 anos (SCHER, 1996; BASWAN *et al.*, 2017). A prevalência aumenta com a idade, sendo rara em crianças e muito comum em idosos (BITEW *et al.*, 2019). No Brasil em um estudo realizado em diferentes regiões que incluiu 7852 participantes, 28,3% foram diagnosticados clinicamente com onicomicose (CHIACCHIO *et al.*, 2013).

A confirmação da etiologia fúngica nas alterações nas mãos, pés, e principalmente ungueais é feita por exames laboratoriais, em que se analisam fragmentos de unhas ou escamas da pele, constituindo as amostras biológicas, para a análise (ARAUJO *et al.*, 2003).

O exame micológico constitui-se de duas análises principais, o exame direto e a cultura; no entanto, outras análises podem ser realizadas, a depender do serviço e da disponibilidade, e obviamente, da necessidade clínica, como por exemplo, o anatomopatológico (biópsia) e análises moleculares para pesquisa de possíveis agentes etiológicos (ZANARDI *et al.*, 2008).

No exame direto, após tratamento adequado da amostra, podem ser evidenciadas estruturas fúngicas, algumas vezes indicativas do grupo de agente infeccioso envolvido. A cultura é realizada em meios específicos para fungos, como ágar Sabouraud-dextrose e ágar Sabouraud-dextrose acrescido de ciclo-heximida, e quando o fungo está viável na unha, cresce, formando colônias, que posteriormente são identificadas em gênero e espécie. O exame direto é de baixo custo, mas pode fornecer resultado falso negativo entre 5 a 15% das amostras em que a etiologia é fúngica (ZANARDI *et al.*, 2008). Falsos negativos também podem ocorrer por ausência de fungos viáveis na amostra e falsos positivos quando envolve crescimento de fungos contaminantes provenientes do

ambiente ou da pele. A sensibilidade diagnóstica destes métodos varia de 50 a 70%, pois sofre influência de alguns fatores, como adequação da coleta e o processamento das amostras para análise (WEINBERG *et al.*, 2003).

Entre os agentes causadores de onicomicoses incluem, fungos dermatófitos, leveduras do gênero *Candida* e Fungos Filamentosos Não Dermatófitos (FFND) (ZAITZ *et al.*, 2010; BASWAN *et al.*, 2017; GUPTA *et al.*, 2020). A maioria dos autores relata como agentes mais frequentes os dermatófitos (80 a 90%) (ARAÚJO *et al.*, 2003), em especial aqueles do gênero *Trichophyton* (BOLOGNIA *et al.*, 2015), tendo as espécies *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*. As duas são isoladas em culturas de 80 a 90% dos casos (KLAASSEN *et al.*, 2014; GUPTA *et al.*, 2020).

Em um estudo realizado em um hospital na cidade de São Paulo, Brasil, foi analisado 1428 resultados de cultura de amostra de pacientes com onicomicose e identificação da etiologia das amostras. Nesse total 68,6% foram dermatófitos e 27,5% foram leveduras. Dos agentes etiológicos, o dermatófito *Trichophyton rubrum* representou 55,7% dos registros e a levedura *Candida* spp. foi observada em 27,2% (RIBEIRO *et al.*, 2015).

Os fungos filamentosos não dermatófitos são menos frequentes, e apenas algumas espécies isoladas em unhas são confirmadas como agentes de onicomicose, a saber *Aspergillus* spp., *Scytalidium* spp., *Fusarium* spp. (ARAÚJO *et al.*, 2003; GUPTA *et al.*, 2020). Outras espécies muitas vezes isoladas constituem-se de agentes contaminantes, e somente serão considerados na etiologia da doença mediante repetidos isolamentos da mesma espécie ou gênero, em diferentes amostras coletadas em ocasiões diferentes, e na presença de evidência clínica da infecção.

Espécies de *Candida*, causa mais comuns de onicomicose após dermatófitos, têm ganhado considerável atenção, principalmente devido ao aumento de pacientes imunocomprometidos e a resistência antifúngica, além das alterações na patogenicidade dos fungos (MOHAMMADI *et al.*, 2020). A onicomicose por *Candida* é relatada principalmente em pacientes diabéticos, portadores de psoríase, trauma pré-existente, AIDS e pacientes em tratamento com antibioticoterapia a longo prazo (OTAŠEVIĆ *et al.*, 2016). *Candida albicans* é a espécie dentro do gênero *Candida* com maior frequência de onicomicose (KHOSRAVI *et al.*, 2008). Estudo indica que *Candida albicans* utiliza a unha como substrato para formar biofilme e a produção desse leva a infecção contínua e também dificulta a penetração do antifúngico (MOHAMMADI *et al.*, 2020)

As opções de tratamento acessíveis aos pacientes incluem os antifúngicos orais e os tópicos. Os antifúngicos orais têm melhor resposta terapêutica com alta taxa de cura, mas apresenta algumas desvantagens como longa duração no tratamento e reações adversas como toxicidade hepática e efeitos gastrointestinais (AGGARWAL *et al.*, 2020). O tratamento oral também está associado ao risco de interações medicamentosas, visto que a onicomicose demonstrou ser mais prevalente na população idosa, diabética e imunocomprometida (GUPTA *et al.*, 2013). Os principais tratamentos orais disponíveis incluem terbinafina, itraconazol e fluconazol (AGGARWAL *et al.*, 2020). Já os antifúngicos tópicos apresentam reações adversas mínimas, mas estão associados a baixa penetração nas unhas, além de dificuldade em manter uma concentração sustentada acima da concentração inibitória mínima para o fungo infectante, também está relacionado com aumento de recidivas e menor efetividade (AGGARWAL *et al.*, 2020). Os antifúngicos tópicos disponíveis incluem vernizes de ciclopirox e de amorolfina, solução de tioconazol e solução de efinaconazol (GUPTA *et al.*, 2013, AGGARWAL *et al.*, 2020). A escolha do tratamento deve ser realizada considerando os aspectos individuais do paciente, além da etiologia fúngica, e a quantidade e extensão das unhas envolvidas (GUPTA *et al.*, 2013).

2.4 O SERVIÇO DE GERENCIAMENTO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA NO TRATAMENTO DO CÂNCER

O Gerenciamento da Terapia Medicamentosa (GTM) é um serviço realizado pelo(a) farmacêutico(a) e tem como um dos objetivos principais contribuir com os pacientes no manejo de sua terapia medicamentosa, que inclui avaliar as reações adversas dos medicamentos. O GTM é a tradução da filosofia, teoria e metodologia da Atenção Farmacêutica na prática para identificar, prevenir e resolver Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos (RAMALHO DE OLIVEIRA, 2013) que, por conseguinte, promove a redução de morbimortalidade relacionada a medicamentos. Este serviço oferecido a pacientes portadores de doenças crônicas como o câncer otimiza os resultados terapêuticos, garante segurança e contribui com a adesão ao tratamento. O serviço de GTM é um serviço clínico, cujas bases teóricas e filosóficas provêm do *Pharmaceutical Care Practice* (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2012; RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011).

A teoria do *Pharmaceutical Care* é composta por três componentes básicos: filosofia da prática profissional, processo de cuidado e gestão da prática (RIBEIRO *et al.*,

2018). A filosofia da prática profissional é o alicerce; o guia que define os valores e responsabilidades que direcionam o comportamento profissional. Este deve incorporar a filosofia com a consciência do seu papel; redução da morbidade e mortalidade relacionada ao uso de medicamentos e por isso deve auxiliar as pessoas utilizarem os seus medicamentos de forma efetiva e segura e responsabilizar-se por isso (RIBEIRO *et al*, 2018; CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2012; RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011).

No processo de cuidado, o farmacêutico avalia todos os medicamentos usados pelo paciente, prescritos ou não; incluindo medicamentos de venda livre e plantas medicinais; em seguida, avalia a efetividade desses medicamentos e se o paciente está recebendo os benefícios esperados com o uso dessa terapia.

Na terceira etapa, o profissional avalia a segurança, indagando a experiência com alguma reação adversa ou toxicidade relacionada ao fármaco em uso e, finaliza avaliando se o paciente tem condições de aderir ao tratamento proposto. Na sequência, o profissional elabora um plano de cuidado para cada condição de saúde de forma compartilhada com o paciente, considerando a experiência subjetiva com medicamentos desse paciente para, então, propor as intervenções e colocá-las em prática. Nos encontros subsequentes, o farmacêutico avalia os resultados das intervenções propostas e classifica a situação clínica em que o paciente se encontra.

Assim, o serviço de Gerenciamento da Terapia Medicamentosa dentro da oncologia, contribui para redução da morbimortalidade relacionado ao tratamento quimioterápico, como a identificação das reações adversas e manejo para sua resolução juntamente com o paciente e outros profissionais, além de auxiliar na adesão do paciente ao tratamento e oportunizando uma melhor qualidade de vida

3 JUSTIFICATIVA

Dentre as reações adversas relacionadas à quimioterapia, a SMP tem sido uma queixa constante nos relatos das pacientes atendidas pelo serviço de GTM no setor de oncologia. Além dos sinais e sintomas característicos da síndrome, são evidenciadas também lesões ungueais com sinais semelhantes àqueles de infecções fúngicas. Diante destas observações, foi realizada uma revisão sistemática sobre SMP induzida por quimioterapia (PEREIRA; PEDROSO; RIBEIRO, 2019), em que se constatou a inexistência de estudos consistentes envolvendo a pesquisa de fungos em unhas de indivíduos em uso de paclitaxel para o tratamento do câncer de mama. Nesta revisão, apenas um relato de três casos (WANG; COWLEY; McLELLAN, 2016) documentou a presença de fungos nas unhas de pacientes em tratamento quimioterápico para o câncer, sendo que as pacientes desenvolveram sinais e sintomas da síndrome mão-pé.

Neste estudo, Wang, Cowley e Mclellan (2016) discutem a diferenciação da SMP de *tinea* (onicomicose por dermatófito) em pacientes recebendo quimioterapia, e ainda, apontam para a necessidade de um diagnóstico preciso para guiar o tratamento antifúngico e evitar a interrupção desnecessária da quimioterapia anticâncer.

Assim, considerando que boa parte das pacientes atendidas no GTM em tratamento com paclitaxel desenvolveram sinais e sintomas da SMP com alterações em unhas, surgiu-se a hipótese que poderia haver relação entre SMP e onicomicose.

A partir desses resultados, os farmacêuticos do GTM elaboraram o projeto a fim de investigar a possibilidade de infecção fúngica nas unhas de pacientes em tratamento para o câncer de mama com os taxanos, em especial, o paclitaxel.

Dessa forma, este trabalho procurou fornecer à equipe de saúde uma evidência para ações de intervenção preventiva e terapêutica em casos de SMP com manifestações nas unhas. Além disso, estudos como este buscam ainda contribuir, ampliar e aprofundar o conhecimento científico, melhorando a qualidade da assistência prestada a essa população.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Verificar presença de fungos em unhas de mãos e pés de pacientes com câncer de mama que manifestaram a síndrome mão-pé durante o tratamento com paclitaxel.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a frequência da presença de fungos em unhas de pacientes que apresentarem a síndrome mão-pé;
- Analisar os sinais e/ou sintomas predominantes da síndrome mão-pé em pacientes em tratamento com paclitaxel;
- Verificar os possíveis fatores associados à ocorrência de lesões ungueais nessas pacientes.

5 METODOLOGIA

Local do Estudo

O Estudo prospectivo foi desenvolvido no setor de Oncologia de um Hospital Universitário de nível terciário no estado de Minas Gerais, Brasil, que é referência para mais de três milhões de pessoas de 86 municípios da regional norte do Triângulo Mineiro (RIBEIRO *et al.*, 2018). Este hospital é uma importante referência no tratamento de mulheres com câncer de mama na região.

Cálculo Amostral

Para calcular a amostra baseou-se na população de pacientes diagnosticada com câncer de mama em 2016 e que receberam tratamento seguindo os protocolos ACT e ACT-H, equivalente ao total de 101 pacientes. De acordo com a revisão realizada previamente, os protocolos citados foram pouco explorados em relação à síndrome mão-pé e infecção fúngica. Por esse motivo os pesquisadores optaram por esta estratégia porque as informações relacionadas às reações adversas estudadas, síndrome mão-pé e lesões ungueais, não estavam disponíveis no prontuário das pacientes.

Foi considerado para o cálculo amostral o $N = 101$, erro amostral de 5%, nível de confiança (Z) de 95%, com valor de Z correspondente ($Z_{\alpha/2}$) de 1,96 (FLETCHER *et al.*, 1996), estabelecendo amostra de 81 mulheres, conforme mostrado no Quadro 1.

Quadro 1 - Fórmula para determinação do tamanho da amostra (n) com base na estimativa da proporção populacional.

$n = \frac{N \cdot \hat{p} \cdot \hat{q} \cdot (Z_{\alpha/2})^2}{\hat{p} \cdot \hat{q} \cdot (Z_{\alpha/2})^2 + (N - 1) \cdot E^2}$	
Onde:	Valor:
Z= Nível de Confiança	95%
p= Quantidade de acerto esperado	95%
q= quantidade de erro esperado	5%
N = população total	101
E = nível de precisão	5%
n = tamanho da amostra	81

Participantes

Todas as pacientes convidadas participavam do serviço de Gerenciamento da Terapia Medicamentosa (GTM). O GTM é o serviço clínico que operacionaliza a teoria da Atenção Farmacêutica na prática, é executado por farmacêuticos em colaboração com outros profissionais, visa à otimização da farmacoterapia, por meio da identificação, resolução e prevenção de Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos, com a finalidade principal que o paciente receba a terapia apropriada, efetiva e segura (CIPOLLE *et al.*, 2012; RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011).

Foram incluídas pacientes acometidas pelo câncer de mama com idade mínima de 18 anos e, em tratamento com taxanos (paclitaxel ou docetaxel) seguindo os protocolos aplicados na instituição: ACT (doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel) ou ACT-H (doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel e trastuzumabe). Além disso as pacientes deveriam apresentar sinais e sintomas da SMP, com ou sem alterações ungueais.

Coleta dos Dados

A coleta de dados foi realizada no período de outubro de 2018 a dezembro de 2019. Os dados demográficos e clínicos foram obtidos por meio de prontuário eletrônico do paciente e entrevista orientada por questionário estruturado incluído na ficha de avaliação (Apêndice II). As informações coletadas incluíram condições sociais e econômicas; tratamento medicamentoso em curso e reações adversas, que possibilitou a identificação dos sinais e sintomas da SMP que surgiram em decorrência do uso do paclitaxel como: perda de sensibilidade, dormência, eritema, edema, dor, ressecamento da pele, bolhas, formigamento, além das alterações ungueais como manchas, enfraquecimento e descolamento ungueal.

Coleta e Análise das Amostras Ungueais

Todas as pacientes foram encaminhadas ao Laboratório de análises clínicas da instituição para realização de exame micológico nas unhas. A coleta de amostras das unhas foi feita por meio de raspado com lâmina de bisturi, e/ou por coleta de fragmentos. O exame direto foi realizado pela técnica do clareamento com NaOH 20% (ARAÚJO *et al.*, 2003). Para cultura, as amostras foram semeadas em ágar Sabouraud-dextrose com cloranfenicol, e também em ágar Sabouraud-dextrose acrescido de cloranfenicol e cicloheximida, incubadas a 30°C e acompanhadas por até 4 semanas. As culturas que não

apresentaram crescimento de colônias de fungos após 4 semanas de incubação foram liberadas como culturas negativas. A coleta dos resultados dos exames era realizada posteriormente no prontuário eletrônico do paciente. A identificação de fungos filamentosos foi feita pela metodologia clássica, pela avaliação da macro e micromorfologia das colônias, após microcultura em ágar batata, e observação microscópica das estruturas. As leveduras, após o crescimento em ágar Sabouraud, foram transferidas para o meio de cultura ágar Cromogênico candida e identificadas pelo sistema Vitek 2 YST[®] (bioMérieux, MarcyI'Etoile, France).

Os resultados laboratoriais foram interpretados considerando dermatófitos, fungos filamentosos-não-dermatófitos e *Candida* spp., quando houve crescimento em cultura. E para o exame direto foi considerado positivo quando houve a presença de estruturas fúngicas como hifas hialinas septadas e/ou artroconídios e/ou blastoconídios nas preparações microscópicas.

Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos sob o parecer 2.927.362 de 29 de setembro de 2018. Todas as participantes concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Análise Estatística

A análise descritiva dos dados foi realizada pela determinação das frequências absolutas e relativas das variáveis qualitativas e média das variáveis quantitativas. Nas análises univariada e multivariada, a variável lesão ungueal foi dicotomizada (sim e não) e definida como variável dependente. As variáveis independentes foram: idade (até 60 e 61 ou mais), dose acumulada de paclitaxel durante o período de tratamento (≤ 1500 mg e > 1500 mg), número de medicamentos em uso (0-4 e 5 ou mais medicamentos), protocolos do tratamento para o câncer de mama (ACT e ACT-H) e número de comorbidades (1 a 3 e 4 ou mais). As demais variáveis independentes foram dicotomizadas (sim ou não) e estratificadas segundo o tipo de comorbidades: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, osteoporose e hipotireoidismo.

As análises univariadas foram realizadas utilizando-se o teste exato de Fischer (MARQUES, 1969) quando o valor esperado para uma ou mais células apresentou-se igual ou inferior a cinco. Variáveis independentes com $p=0,05$ na análise univariada foram

incluídas no modelo multivariado calculado por regressão logística (BATISTA, 2015). Teste de Hosmer-Lemeshow foi executado para avaliar a qualidade do ajuste do modelo (HOSMER; LEMESHOW, 2004). As análises univariadas e multivariadas basearam-se no resultado de *Odds Ratio* e seus respectivos intervalos de confiança de 95% estimados por regressão logística. Um nível de significância estatística de 5% foi o critério adotado para identificar as características independentes associadas com a variável dependente. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS versão 20.

6 RESULTADO

Os resultados deste trabalho estão apresentados no artigo intitulado “Síndrome mão-pé e alterações ungueais secundária ao tratamento com paclitaxel: existe relação com presença de fungos?”. Este artigo será submetido à revista *Supportive Care in Cancer* (Qualis/Capes 2019 = A1; Fator de Impacto / JCR 2019 = 2,635).

6.1 ARTIGO

Síndrome mão-pé e alterações ungueais secundárias ao tratamento com paclitaxel: existe relação com presença de fungos?

Paulina Patente Pereira¹, Mário Nunes Filho², Tomaz de Aquino Moreira³, Lucivânia Duarte Silva Malvino³; Lúcio Borges de Araújo⁴, Reginaldo dos Santos Pedroso^{1,5*}, Maria Ângela Ribeiro^{2,6}

¹Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Brasil;

²Programa de Residência Multiprofissional, Faculdade de Medicina, UFU, Uberlândia, Brasil;

³Laboratório de Análises Clínicas, Hospital das Clínicas, UFU, Uberlândia, Brasil;

⁴Faculdade de Matemática, UFU, Uberlândia, Brasil;

⁵Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde, UFU, Uberlândia, Brasil.

⁶Farmácia Clínica, Hospital das Clínicas, UFU, Uberlândia, Brasil;

*Autor correspondente: Reginaldo dos Santos Pedroso. E-mail: rpedroso@ufu.br

Resumo

Objetivo: Neste estudo foi pesquisada a frequência de alterações ungueais e a presença de fungos em unhas de mãos e pés de pacientes com síndrome mão-pé secundária ao tratamento com paclitaxel.

Métodos: Estudo prospectivo, realizado no período de outubro de 2018 a dezembro de 2019, que incluiu 81 pacientes em tratamento para câncer de mama, em uso de paclitaxel e que, apresentaram sinais e ou sintomas da síndrome mão-pé com ou sem alterações ungueais. Os dados foram coletados por meio de entrevistas guiadas por questionário estruturado, informações de prontuário e resultados de exames micológicos.

Resultados: A idade média das mulheres foi de $54,7 \pm 7,4$ anos. Alterações ungueais ocorreram em 69 pacientes (85,2%), e destas, 43(62,3%) apresentaram pesquisa positiva para fungos. Os fungos presentes incluíram leveduras (n=38; 69 %), dermatófitos (n=15; 27,2%) e fungo filamentosos não dermatófito (n=8; 14,5%).

Conclusão: As alterações ungueais foram as manifestações mais frequentes nas pacientes com síndrome mão-pé em tratamento com paclitaxel e ocorreram em 85,2% delas. Foi

evidenciado que fungos estão presentes nas unhas dessas pacientes podendo ocorrer em até 65,28%, sendo os mais prevalentes o gênero *Candida* e *Trichophyton*. A lesão ungueal demonstrou associação em relação ao tipo de protocolo de tratamento utilizado pela paciente. Os resultados do estudo apontam para a necessidade da seleção de alternativas de manejo seguro para as pacientes, de forma que possa prevenir as lesões ungueais e evitar a proliferação de fungos e assim reduzir os impactos negativos durante o tratamento.

Palavras-chave: Onicomicose; Neoplasias da mama; Paclitaxel; Dermatofitose; Síndrome mão-pé.

Introdução

O câncer é uma das principais doenças da humanidade e um grande problema de saúde pública, com expectativa de aumento cumulativo de casos ao longo do tempo [1]. Dentre os diversos tipos, o câncer de mama é o que mais acomete as mulheres, e a estimativa no Brasil para o triênio 2020-2022, é um aumento de 66.280 novos casos para cada ano [2].

Os taxanos, paclitaxel e docetaxel, estão entre os medicamentos usados para o tratamento desse tipo de câncer. A reação adversa mais experimentada por pacientes em uso desse quimioterápico é a Síndrome Mão-Pé (SMP) [3]. A SMP ocorre em pelo menos 50% dos pacientes que tratam o câncer com estes fármacos [4]. Esta é uma reação adversa, com alto potencial de toxicidade cutânea, que limita o uso da dose efetiva para o tratamento, além de implicar na qualidade de vida dos pacientes [5]. Os sintomas clínicos da SMP incluem formigamento, ardor, eritema doloroso, descamação da pele após administração dos quimioterápicos. Em casos mais graves ocorrem bolhas, úlceras e atrofia muscular cuja perda de sensibilidade dificulta o movimento dos membros inferiores [6]. Ademais, estes podem ser observados desde as primeiras vinte e quatro horas após a administração do quimioterápico até dez meses após o término do tratamento [4].

Além disso, os pacientes que são tratados com taxanos, podem apresentar lesões em diferentes partes do corpo, como face, pescoço, virilhas, axilas, tronco, mãos, pés e suas respectivas unhas [7]. Em relação às lesões nas unhas, estas podem ser similares a infecções fúngicas [8] assim como a identificação precoce do agente etiológico pode levar ao tratamento adequado.

As infecções fúngicas nas unhas, chamadas de onicomicose, possuem prevalência variada, entre 2% a 50%; esta variação está relacionada a diversos fatores, como fatores climáticos e área geográfica [9]. Estudos têm demonstrado que a prevalência na população mundial fica em torno de 5,5% [10, 11, 12]. Outros estudos sugerem que a prevalência é de até 18,5% [13]. Em diferentes grupos a prevalência também é diferente; em crianças varia de 0,44% a 2,6% [13]; em pessoas com mais de 70 anos pode chegar até 50% [10]. Não foram encontrados, em nossa busca, a prevalência de onicomicose em pacientes com câncer.

Em diferentes regiões a prevalência de onicomicose também varia; na América do Norte, as taxas variam de 8,7% a 13,8%; na Europa, entre 0,5% e 24%; no leste da Ásia,

entre 20 e 23% [12, 14]. No Brasil a prevalência pode chegar a 28% [15].

A ocorrência da onicomicose depende de vários fatores, como estilo de vida, fatores socioeconômicos e ocupacionais, condições climáticas, idade, profissão, presença de angiopatia, imunossupressão induzida por antineoplásicos e outros medicamentos, como antibióticos [11, 12, 16]. Uma barreira natural nas unhas geralmente impede o desenvolvimento de infecções por fungos, no entanto, essa barreira pode ser afetado pelo envelhecimento, trauma repetido nas unhas, doença arterial periférica e várias outras doenças [17].

Os principais agentes etiológicos das onicomicoses são os fungos do grupo dermatófitos, Fungos Filamentosos Não-Dermatófitos e leveduras. Até 90% das onicomicose das unhas dos pés e 50% das unhas das mãos são causadas por dermatófitos [13, 18] sendo as espécies mais frequentes as espécies *Trichophyton rubrum* e *T. mentagrophytes* [19, 20].

Apesar do aparecimento de lesões nas unhas sugestivas para onicomicoses durante o tratamento com os taxanos, existem poucos relatos na literatura sobre este tema. Este é o primeiro estudo, de acordo com o levantamento realizado, que investiga a presença de fungos no contexto da SMP durante o tratamento para o câncer de mama.

O objetivo deste trabalho foi verificar a frequência de alterações ungueais e a presença de fungos em unhas de mãos e pés de pacientes com síndrome mão-pé em decorrência ao tratamento com paclitaxel. E ainda, verificar os possíveis fatores associados à ocorrência de lesões ungueais e fungos nessas pacientes.

Material e Métodos

Local do Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, desenvolvido no setor de Oncologia de um Hospital Universitário de alta complexidade no estado de Minas Gerais, Brasil. Este hospital é referência para mais de três milhões de pessoas de 86 municípios da regional norte do Triângulo Mineiro [21] e uma importante referência no tratamento de mulheres com câncer de mama na região.

Participantes

Todas as participantes eram acompanhadas no serviço de Gerenciamento da Terapia Medicamentosa (GTM). No oferecimento desse serviço, os farmacêuticos

seguem o arcabouço teórico da prática da Atenção Farmacêutica, desenvolvida por Cipolle, Strand e Morley [22] e Ramalho de Oliveira [23] e proposto por Ribeiro[21] nesse campo de prática clínica como estrutura para produção de conhecimentos no cuidado de mulheres com câncer de mama [24, 25].

Foram incluídas no estudo 81 pacientes, com idade mínima de 18 anos e, em tratamento com taxanos (paclitaxel ou docetaxel) seguindo os protocolos aplicados na instituição: ACT (doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel) ou ACT-H (doxorrubicina, ciclofosfamida, paclitaxel e trastuzumabe). Além disso as pacientes deveriam apresentar sinais e sintomas da SMP, com ou sem alterações ungueais.

Coleta dos Dados

A coleta de dados aconteceu entre outubro de 2018 a dezembro de 2019. Os dados demográficos e clínicos foram obtidos por meio de prontuário eletrônico da paciente e entrevista orientada por questionário estruturado. As informações coletadas incluíram condições sociais e econômicas; tratamento medicamentoso em curso e reações adversas, que possibilitaram a identificação dos sinais e sintomas da SMP que surgiram em decorrência do uso do paclitaxel como: perda de sensibilidade, dormência, eritema, edema, dor, ressecamento da pele, bolhas, formigamento, além das alterações ungueais como manchas, enfraquecimento e descolamento.

Coleta e Análise das Amostras Ungueais

Todas as pacientes foram encaminhadas ao Laboratório de análises clínicas da instituição para realização de exame micológico nas unhas. Os resultados laboratoriais foram interpretados considerando dermatófitos, fungos filamentosos-não-dermatófitos e *Candida* spp., quando houve crescimento em cultura. E para o exame direto foi considerado positivo quando houve a presença de estruturas fúngicas como hifas hialinas septadas e/ou arthroconídios e/ou blastoconídios nas preparações microscópicas.

Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos. Todas as participantes receberam informações orais e escritas sobre o projeto, concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Análise Estatística

As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e relativas, e as variáveis quantitativas em média e desvio padrão. O teste de razão de verossimilhança [26] foi utilizado para avaliar a associação entre lesão ungueal e presença de fungos. Uma regressão logística multivariada modelou a associação de variáveis independentes com a presença ou não de lesão ungueal assim como ao aparecimento ou não de fungos nas unhas. As variáveis independentes com $p \leq 0,05$ na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado calculado por regressão logística [27]. O Teste de Hosmer-Lemeshow foi executado para avaliar a qualidade do ajuste do modelo multivariado [28]. As análises univariadas e multivariadas foram baseadas no resultado do OddsRatio e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Um nível de significância estatística de 5% foi o critério adotado para identificar as características que foram independentes associado à variável dependente. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS versão 20.

Resultados

Caracterização da amostra

A idade média das participantes foi de $54,7 \pm 7,4$ anos (de 30 a 75 anos), predominando o estado civil casado ou amasiado conforme descrito na Tabela 1.

A maioria das pacientes utilizou o protocolo ACT ($n= 52$; 64,2%). Nesse grupo foram incluídas as pacientes com receptores hormonais positivos e superexpressão de HER2 negativo e as pacientes com imuno-histoquímica referente ao triplo negativo. O esquema terapêutico de infusões semanais de paclitaxel ocorreu em 76 pacientes (93,8%). E todas as pacientes ($n=81$) foram elegíveis porque apresentaram sintomas característicos da SMP após o uso do paclitaxel.

Em relação às comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica, foi a mais frequente, afetando 36 (44,4%) das pacientes, seguido de dislipidemia, diabetes *mellitus*, hipotireoidismo e osteoporose.

A análise das alterações em unhas das mãos e/ou pés mostraram frequentes em 69 (85,2%) pacientes, seguidas de dormência em mãos e/ou pés ($n= 47$; 58%), perda de sensibilidade ($n= 42$; 51,9%), eritema ($n= 35$; 43,2%), prurido ($n= 25$; 30,9%), ressecamento de pele ($n= 26$; 32,1%); edema ($n= 23$; 28,4%), bolhas pelo corpo ($n= 6$;

7,4%) conforme a Fig. 1. As alterações ungueais observadas foram: manchas, descolamento, e unhas quebradiças.

A Tabela 2 apresenta os resultados da comparação de característica entre grupo de pacientes com e sem lesão nas unhas. O protocolo de tratamento foi a variável independente responsável pelo surgimento das respectivas lesões ($p=0,002$).

O exame micológico foi realizado por 72 pacientes, sendo que 63 apresentaram lesões nas unhas e nove não apresentaram lesões; 47 (65,28%) apresentaram resultados positivos para estruturas fúngicas no exame direto e/ou crescimento na cultura. Das pacientes com resultados positivos para fungos, 43 (91,5%) apresentavam lesões nas unhas. A análise utilizando o teste de verossimilhança mostrou que as pacientes com lesões ungueais possuem chance duas vezes maior de desenvolverem infecção fúngica em relação às pacientes sem lesões ungueais ($OR= 2,65$; $p= 0,171$)

A Tabela 3 apresenta resultados de comparação entre as características das pacientes associadas à presença de fungos. Não foi observada diferença significativa entre as pacientes com idade inferior e/ou superior a 60 anos para a presença de fungos ($p = 0,0861$). Os protocolos de tratamento (ACT e ACT-H) não mostraram influência para ocorrência de onicomicose ($p = 0,72$), assim como as comorbidades apresentadas.

As leveduras foram os fungos mais isolados das unhas das mãos, 25 pacientes (89,28%). Daqueles que tiveram cultura positiva para fungos, *Candida glabrata* foi a espécie mais frequente ($n= 13$; 46,43%), isolada ou associada a outros fungos. Nas unhas dos pés, os fungos filamentosos (dermatófitos e não dermatófitos) foram os mais frequentes ($n= 16$; 59,26%), com predomínio do gênero *Trichophyton* ($n= 13$; 48,15%), isolado ou associado a outros fungos. Conforme mostrado na Tabela 4.

Dentre as pacientes que não apresentaram lesões nas unhas e que realizaram o exame micológico ($n= 9$), três pacientes apresentaram cultura positiva, sendo uma das mãos (*C. parapsilosis*) e outra dos pés (*T. rubrum*). Uma mesma paciente apresentou cultura positiva em mãos (*C. glabrata* + *Aspergillus fumigatus*) e pés (*Scytalidium dimidiatum*), simultaneamente.

Discussão

Poucos estudos têm apresentado resultados relacionados à identificação de fungos a partir de lesões ungueais em pacientes em uso de paclitaxel [4]. No presente trabalho

foram avaliadas pacientes que apresentaram SMP secundária ao tratamento com taxanos, com alterações ungueais, dormência em mãos e/ou pés, dor, perda de sensibilidade e eritema. Estudos têm mostrado que alterações nas unhas de pacientes em uso de medicamentos do grupo dos taxanos é maior em relação a outros fármacos, com ocorrência em até 44% dos pacientes tratados [29, 30, 31]. No presente estudo as alterações ungueais foram observadas em 85,2% das pacientes após o início da quimioterapia com paclitaxel. Alessandrini e colaboradores (2019) analisaram pacientes em tratamento do câncer, e dentre aqueles que utilizavam o paclitaxel como fármaco principal, 88,6% apresentaram alterações ungueais [32]. As alterações ungueais aumentam as possibilidades de infecções nas unhas, pois aliam duas condições predisponentes: o câncer e o tratamento quimioterápico com paclitaxel, que além de comprometer a imunidade, possui características próprias que podem favorecer o aparecimento de onicomicose [4, 33].

O esquema terapêutico instituído para as pacientes pode contribuir para a gravidade e o aparecimento de reações adversas como a SMP. As pacientes do presente estudo foram submetidas a esquemas diferentes de quimioterapia, em dose densa e convencional. A quimioterapia em dose densa compreende a administração de quimioterápicos em intervalos mais curtos comparado com a convencional. É uma opção de tratamento para pacientes com câncer de mama e tem demonstrado resultados melhores em relação à sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença quando comparada com a quimioterapia convencional [34, 35].

No presente estudo, a maioria das pacientes recebeu infusões semanais (n=76; 93,8%), isso justifica a significância estatística na multivariada, entre os indivíduos que manifestaram lesões nas unhas em relação ao protocolo de tratamento. No estudo de Alessandrini e colaboradores (2019), a duração do tratamento quimioterápico e a frequência da terapia com infusões semanais, condicionaram ao aparecimento de alterações nas unhas [32].

A relação entre lesões ungueais e presença de fungos deve ser considerada durante o tratamento quimioterápico, pois tem relevância clínica para a paciente e deve ser monitorada e tratada quando confirmada a onicomicose. As lesões nas unhas podem servir de porta de entrada para outros microrganismos, além de fungos [8].

As onicomicoses correspondem até 50% de todas as infecções ungueais [9], e embora não seja uma doença grave, com grande risco de morte, afeta a qualidade de vida

das pacientes levando a sofrimento psicológico como sentimentos de vergonha, perda da autoestima, depressão e ansiedade [12, 13, 20,36].

Estudos epidemiológicos mostram maior prevalência de onicomicose em pessoas acima de 60 anos [8, 37]. Além disso, algumas condições fisiológicas e patológicas, como diabetes *mellitus*, doença vascular periférica e imunocomprometimento são fatores predisponentes para onicomicose [11, 8, 38].

No presente estudo, 59 (72,8%) pacientes apresentaram idade inferior ou igual a 60 anos, e destas 31 (52,5%) apresentaram fungos nas unhas. Por outro lado, entre as pacientes com idade superior a 60 anos (n=22; 27,2%), dois terços, apresentaram fungos nas unhas (n=16; 72,7%). A ocorrência de onicomicose é maior na população idosa, isto muitas vezes está relacionada com a existência de condições que reduzem a flexibilidade e mobilidade física. Outro fator está relacionado com a higienização das unhas, que nessa população é menor, o que aumenta a colonização por agentes potencialmente infecciosos [36].

Em relação às comorbidades, dá-se um destaque a Diabetes *Mellitus*, em nosso estudo, em que 12 pacientes (14,8%) eram diabéticas e metade delas apresentaram resultado de cultura positiva para fungos nas unhas das mãos e/ou pés. Segundo relatos na literatura, os pacientes diabéticos apresentam maior predisposição à onicomicose, sendo que esta ocorre em cerca de um terço deles [39].

As onicomicoses têm como principal agente os dermatófitos podendo chegar a 72% de todas as infecções. As leveduras vêm logo após com até 19% das onicomicoses, enquanto os FFND até 10%. [14]. Além disso, as diferenças climáticas, geográficas e culturais interferem nesta prevalência. O gênero *Candida*, por exemplo, é relatado com mais frequência em regiões de clima quente e úmido, já os dermatófitos, regiões temperadas [12]. Estudos em países europeus mostram os dermatófitos como agentes etiológicos de até 68% dos casos. Nos países da Ásia, dermatófitos e leveduras ficam próximos dos 50% dos casos. Na África, as leveduras são os agentes etiológicos mais prevalentes nas onicomicoses [40].

No presente estudo, as leveduras foram os fungos mais frequentes, (n= 38; 69,0%), presentes em unhas, tanto das mãos assim como dos pés. As leveduras muitas vezes são agentes que colonizam a pele e dobras do corpo, incluindo as regiões periungueais [41]. Provavelmente a maioria dos isolamentos no presente estudo representa colonização; todavia, necessitam acompanhamento e em caso de suspeita clínica, as análises

precisariam ser repetidas.

Em estudo realizado na Grécia com pacientes com sinais clínicos de onicomicose, o gênero *Candida* esteve presente em 29,79% e 84,04% das amostras de unhas dos pés e mãos respectivamente [12]. No estudo de Chadeganipour e Mohammadi, no Irã [42], as espécies de *Candida* foram os agentes etiológicos mais prevalentes, com 51,1%.

Cabe lembrar que leveduras, especialmente do gênero *Candida*, são agentes oportunistas, e podem aproveitar as alterações ungueais pré-existentes para invadir o tecido e causar infecção [43]. Quando isso ocorre, tornam-se agentes com alto potencial de patogenicidade. Sabe-se que o ambiente úmido aumenta a predisposição de onicomicose por leveduras [12]. A alteração na unha representada por descolamento ungueal pode contribuir para manter um ambiente úmido na região subungueal, o que é oportuno para o desenvolvimento de fungos [44].

Ainda, em nosso estudo, *C. glabrata* foi a espécie mais prevalente, em 13 (46,4%) das amostras de mãos e 4 (14,8%) das amostras dos pés. Achado diferente dos trabalhos de Gregoriou et al. [12] Chadeganipour e Mohammadi[42] e Cengiz et al.[45] onde o mais frequente foi *C. albicans*, e diferente também dos trabalhos de Feng et al.[46] e Segal et al. [47] onde a mais frequente foi *C. parapsilosis*. Importante ressaltar que nosso estudo se trata de uma população específica e diferente dos estudos citados onde foi avaliada a população em geral. Apesar disso, esta variabilidade demonstra que fatores demográficos e geográficos podem influenciar a prevalência e a etiologia da infecção [12].

Os fungos dermatófitos estiveram presentes em amostras de unhas das mãos e pés (n= 15; 27,2%), indicando infecção ungueal, pois raramente são considerados microrganismos colonizadores [41]. *Trichophyton rubrum* tem sido o agente fúngico dermatófito mais comumente isolado nos casos de onicomicose [8].

O isolamento de FFND, e também das leveduras, revela a importância de avaliá-los, especialmente em casos de unhas com traumas e alterações prévias, e quando o tratamento antifúngico de uma infecção clinicamente diagnosticada não mostra a efetividade esperada [48]. Dessa forma, um diagnóstico acurado é necessário para orientar o tratamento e evitar interrupção da quimioterapia [3].

Virgen e colaboradores (2018) recomendaram adotar coleta rotineira de amostra para exames microbiológicos em unhas afetadas pelo tratamento com paclitaxel, com a finalidade de monitoramento [31]. Nosso estudo aponta que é possível adaptar na rotina

do serviço de GTM, de acordo com as atribuições do farmacêutico clínico, condutas para investigação dessa reação adversa e colaborar com a equipe médica, no tratamento de infecções quando confirmada a etiologia fúngica associada à manifestação clínica. Dessa forma, pode contribuir para o tratamento apropriado, evitando ocorrência de outras infecções e melhorando a autoestima.

Aqueles mesmos autores demonstraram resultados de cultura positivos para bactérias e fungos em pacientes com alterações ungueais que receberam tratamento com paclitaxel. Entre os fungos relatados estavam *Candida* spp. e *T. rubrum* [31]. Interessante que no presente estudo *Candida*, especificamente *C. glabrata*, foi o fungo mais frequente em unhas das mãos e *Trichophyton rubrum* em unhas dos pés.

O estudo apresentou algumas limitações, que poderão ser levadas em consideração em planejamento de estudos futuros: 1) dificuldade de recrutar participantes nas mesmas fases de tratamento, considerando que o acompanhamento das pacientes desde as primeiras infusões com paclitaxel até o final da quimioterapia possibilitaria verificar a fase/ciclo e dose cumulativa que se relacionaria com o início do comprometimento ungueal; 2) a delimitação de um grupo controle de pacientes sem lesões nas unhas para avaliação da presença de fungos poderia trazer informações mais robustas; 3) a realização de exames micológico em diferentes fases de tratamento poderia evidenciar colonização fúngica e/ou infecção prévia.

A relação entre quimioterápicos e as alterações nas unhas ainda é pouco publicada na literatura, e mais estudos são necessários para melhorar a evidência e suportar ações de prevenção e manejo clínico, realizando ações de promoção de autocuidado com as unhas para evitar infecção e tratamento para aquelas que foram acometidas por fungos a fim de não disseminar a infecção.

Conclusão

A frequência das alterações ungueais nas pacientes com síndrome mão-pé secundária ao tratamento com paclitaxel ocorreu em grande maioria das pacientes. Foi evidenciado que fungos estão presentes nas unhas dessas pacientes, sendo os mais prevalentes o gênero *Candida* e *Trichophyton*. O protocolo de tratamento foi um fator significativo para presença de lesão ungueal.

A relação entre quimioterápicos e as alterações nas unhas ainda é pouco

evidenciada na literatura. Portanto, são necessários mais estudos para entender melhor a importância das lesões com a presença de fungos, e a associação com onicomicose, a fim de suportar ações de prevenção de agravamento e manejo clínico. A avaliação das condições das unhas antes e após o início do tratamento quimioterápico poderá contribuir com o manejo da SMP, possibilitando intervenções para minimizar traumas ungueais, instalação de infecções secundárias, e contribuir com a qualidade de vida.

Agradecimentos

Agradecemos ao Hospital de Clínicas de Uberlândia e ao grupo Luta pela Vida por permitirem que esta pesquisa ocorresse em suas dependências. Agradecemos também a equipe do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas de Uberlândia pelo auxílio na realização dos exames micológicos. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, BRASIL).

Conflito de Interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Araújo Neto LA, Teixeira LA (2017) From disease of civilization to public health problem: cancer, society and the Brazilian medical profession in the 20th. *Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas*12:173-188. <https://dx.doi.org/10.1590/1981.81222017000100010>
2. Brasil. Ministério da Saúde (2019) Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil, Rio de Janeiro [In Portuguese]
3. Wang JZ, Cowley A, McLellan BN (2016) Differentiating hand-foot syndrome from tinea in patients receiving chemotherapy. *Acta oncológica* 55:1061–1064. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2016.1155739>
4. Pereira PP, dos Santos Pedroso R, Ribeiro MÂ (2019) Identification, Prevention and Treatment of Hand-Foot Syndrome Induced by Chemotherapy: Systematic Review. *Revista Brasileira de Cancerologia*65. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n4.363>
5. Nagore E, Insa A, Sanmartín O (2000) Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *American journal of clinical dermatology*1:225–234. <https://doi.org/10.2165/00128071-200001040-00004>

6. Zhao C, Chen J, Yu B, Wu X, Dai C, Zhou C, Chen X (2014) Effect of modified taohongsiwu decoction on patients with chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan*34:10-14. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(14\)60047-9](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(14)60047-9)
7. Kara IO, Sahin B, Erkisi M (2006) Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 15:414–424. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2005.07.007>
8. Lipner SR, Scher RK (2019) Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*80:835–851. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.062>
9. Arenas R, Torres-Guerrero E (2019) Onychomycosis. In: TOSTI, A. *Nail Disorders* 31-35. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54433-7.00004-0>
10. Vlahovic TC (2016) Onychomycosis: Evaluation, Treatment Options, Managing Recurrence, and Patient Outcomes. *Clinics in podiatric medicine and surgery*33:305–318. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2016.02.001>
11. Kawa N, Lee KC, Anderson RR, Garibyan L (2019) Onychomycosis: a review of New and Emerging Topical and Device-based Treatments. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 12:29-34.
12. Gregoriou S, Mpali N, Vrioni G, Hatzidimitriou E, Chryssou SE, Rigopoulos D (2020) Epidemiology of Onychomycosis in an Academic Nail Unit in South Greece during a Three-Year Period. *Skin appendage disorders*6:102–107. <https://doi.org/10.1159/000504812>
13. Baswan S, Kasting GB, Li SK, Wickett R, Adams B, Eurich S, Schamper R (2017) Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. *Mycoses*60:284-295. <https://doi.org/10.1111/myc.12592>
14. Gupta A, Stec N, Summerbell R, Shear N, Piguet V, Tosti A, Piraccini B (2020) Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* doi: 10.1111 / jdv.16394
15. Macedo Cardoso, V., & Alkim Mendes, E. C. (2019). Onychomycosis: enlightenment with students of the public schools of Diamantina, State of Minas Gerais, Brazil. *Em Extensao*, 18(3).
16. Ribeiro CS, Zaitz C, Framil VM, Ottoboni TS, Tonoli MS, Ribeiro RP (2015) Descriptive study of onychomycosis in a hospital in São Paulo. *Brazilian journal of microbiology* 46:485–492. <https://doi.org/10.1590/S1517-838246220130541>
17. Zaitz C, Campbell I, Marques SA, Ruiz LRB, Framil VMS (2010) *Compêndio de Micologia Médica* 2:432 [In Portuguese]
18. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH (2017) Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *Journal of cutaneous medicine and surgery*21:525–539. <https://doi.org/10.1177/1203475417716362>
19. Piraccini BM, Alessandrini A (2015) Onychomycosis: A Review. *Journal of Fungi* 1:30-43. <https://doi.org/10.3390/jof1010030>
20. Araújo AJG, Bastos OMP, Souza M AJ, Oliveira JC (2003) Occurrence of onychomycosis among patients attended in dermatology offices in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 78:299-308. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962003000300006>
21. Ribeiro MA, Mendonça SDAM, Ribeiro Filardi AF, Dos Anjos ACY, Ramalho de oliveira D (2018) Implementation and systematization of a Comprehensive Medication Management (CMM) service delivered to women with breast cancer.

- Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research 11:228
235. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i1.21537>
22. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC (2012) *Pharmaceutical care practice: the patient centered approach to medication management*. McGraw Hill Professional, New York
 23. Ramalho de Oliveira D (2011) *Atenção farmacêutica: da filosofia ao gerenciamento da terapia medicamentosa*. RCN, São Paulo [In Portuguese]
 24. Amaral PA, Mendonça SAM, Oliveira DR, Peloso LJ, Pedrosa RS, Ribeiro MÂ (2018) Impact of a medication therapy management service offered to patients in treatment of breast cancer. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*54: e00221. <https://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902018000200221>
 25. Silva IMV, Oliveira DR, Mendonça SAM, Ribeiro MÂ (2018) Experiência Subjetiva com Medicamentos de Pacientes convivendo com o Câncer de Mama: um Fotovoz. *Revista Brasileira De Cancerologia*64:167-175. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n2.75>
 26. Agresti A (2007) *An Introduction to Categorical Data Analysis*, Second Edition, New York: John Wiley & Sons
 27. Batista AS (2015) *Regressão Logística: Uma introdução ao modelo estatístico- Exemplo de aplicação ao Revolving Credit*. Vida Economica Editorial, Porto. [In Portuguese]
 28. Hosmer DW, Lemeshow S (2004) *Applied Logistic Regression*. Second Edition, New York
 29. Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF, Mansutti M, Piraccini BM, Sacco C, Puglisi F (2003) Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*14:333–337. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg050>
 30. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, Baran R (2015) Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *The Lancet. Oncology* 16:e181–e189. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71133-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71133-7)
 31. Virgen CA, Belum VR, Kamboj M, Goldfarb SB, Blinder VS, Gucalp A, Lacouture ME (2018) The microbial flora of taxane therapy-associated nail disease in cancer patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*78:607–609. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.038>
 32. Alessandrini A, Starace, M, Cerè G, Brandi N, Piraccini BM (2019) Management and Outcome of Taxane-Induced Nail Side Effects: Experience of 79 Patients from a Single Centre. *Skin appendage disorders* 5:276–282. <https://doi.org/10.1159/000497824>
 33. Sigurgeirsson B, Steingrímsson O (2004) Risk factors associated with onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 18:48–51. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00851.x>
 34. Untch M, Möbus V, Kuhn W, Muck BR, Thomssen C, Bauerfeind I, Harbeck N, Werner C, Lebeau A, Schneeweiss A, Kahlert S, von Koch F, Petry K U, Wallwiener D, Kreienberg R, Albert US, Lück HJ, Hinke A, Jänicke F, Konecny GE (2009) Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*27:2938–2945. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.3133>
 35. Möbus V, Jackisch C, Lück HJ, du Bois A, Thomssen C, Kuhn W, Nitz U, Schneeweiss A, Huober J, Harbeck N, von Minckwitz G, Runnebaum IB, Hinke A, Konecny GE, Untch M, Kurbacher C, Breast Study Group (AGO-B) (2018)

- Ten-year results of intense dose-dense chemotherapy show superior survival compared with a conventional schedule in high-risk primary breast cancer: final results of AGO phase III iddEPC trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*29:178–185.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx690>
36. Rafat Z, Hashemi SJ, Saboor-Yaraghi AA, Pouragha B, Taheriniya A, Moosavi A, Roohi B, Arjmand R, Moradi A, Daie-Ghazvini R, Basiri S (2019) A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, casual agents and demographic characteristics of onychomycosis in Iran. *Journal de mycologie medicale* 29:265–272. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.05.004>
 37. Papini M, Piraccini BM, Difonzo E, Brunoro A (2015) Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification. *Mycoses*58:659–664. <https://doi.org/10.1111/myc.12396>
 38. Rana M, Altaf F, Bashir B, Rani Z (2018) Frequency of associated factors of onychomycosis. *Journal of Pakistan Association of Dermatology*27:226-231.
 39. Elewski BE, Tosti A (2015) Risk Factors and Comorbidities for Onychomycosis: Implications for Treatment with Topical Therapy. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*8:38-42
 40. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Piraccini BM, Takwale A, Shemer A, Babaev M, Grover C, Di Chiacchio NG, Taborda P, Taborda V, Shear NH, Piguet V, Tosti A (2019) Global perspectives for the management of onychomycosis. *International journal of dermatology*58:1118–1129.
<https://doi.org/10.1111/ijd.14346>
 41. Nenoff P, Paasch U, Handrick W (2014) Infektionen an Finger- und Zehennägeln durch Pilze und Bakterien [Infections of finger and toe nails due to fungi and bacteria]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*65:337–348. <https://doi.org/10.1007/s00105-013-2704-0>
 42. Chadeganipour M, Mohammadi R (2016) Causative Agents of Onychomycosis: A 7-Year Study. *Journal of clinical laboratory analysis*30:1013–1020.
<https://doi.org/10.1002/jcla.21973>
 43. Crocco EI, Mimica LMJ, Muramatu LH., Garcia C, Souza VM, Ruiz LRB, Zaitz C (2004) Identification of *Candida* species and antifungal susceptibility in vitro: a study on 100 patients with superficial candidiasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 79:689-697.<https://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962004000600005>
 44. Rigopoulos D, Papanagiotou V, Daniel R, Piraccini BM (2017) Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. *Mycoses*60:6–10.
<https://doi.org/10.1111/myc.12542>
 45. Cengiz FP, Cemil BC, Emiroglu N, Bahali AG, Ozkaya DB, Su O, Onsun N (2018) Etiology of Onychomycosis in Patients in Turkey. *Journal of the American Podiatric Medical Association*108:253–256.
<https://doi.org/10.7547/16-139>
 46. Feng X, Ling B, Yang X, Liao W, Pan W, Yao Z (2015) Molecular Identification of *Candida* Species Isolated from Onychomycosis in Shanghai, China. *Mycopathologia*180:365–371. <https://doi.org/10.1007/s11046-015-9927-9>
 47. Segal R, Shemer A, Hochberg M, Keness Y, Shvarzman R, Mandelblat M, Frenkel M, Segal E (2015) Onychomycosis in Israel: epidemiological aspects. *Mycoses*, 58:133–139. <https://doi.org/10.1111/myc.12287>

48. Veasey JV, Nappi F, Zaitz C, Muramatu LH (2017) Descriptive analysis of mycological examination of patients with onychomycosis treated in private practice. *Anais Brasileiros de Dermatologia*92:134-136. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20174874>

Tabela 1 – Características sociodemográficas e comorbidades de pacientes com câncer de mama e em tratamento com paclitaxel

	Características	N	%
Idade (anos)	30-40	6	7,4
	41-50	18	22,2
	51-60	35	43,2
	61-70	19	23,5
	>70	3	3,7
Imuno-histoquímica	HR+/HER+	29	35,8
	HR+/HER-	36	44,4
	HR-/HER-	16	19,8
Escolaridade	Fundamental Completo	6	7,4
	Fundamental Incompleto	12	14,8
	Médio Completo	7	8,6
	Médio Incompleto	3	3,7
	Superior Completo	4	4,9
	Pós-Graduação	1	1,2
	NI	48	59,3
Estado Civil	Casada/Amasiada	43	53,1
	Solteira/ Viúva	26	32,1
	Divorciada/Desquitada	10	12,3
	NI	2	2,5
Renda Familiar (US\$)	<231	8	9,9
	232 a 346	11	13,6
	347 a 461	3	3,7
	462 a 577	2	2,5
	> 577	3	3,7
	NI	54	66,7
Comorbidades	Hipertensão Arterial Sistêmica	36	44,4
	Diabetes <i>Melitus</i>	12	14,8
	Dislipidemia	18	22,2
	Hipotireoidismo	8	9,8
	Osteoporose	6	7,4
	Nenhuma	33	40,7
Protocolo de Tratamento	ACT	52	64,2
	ACTH	29	35,8
Esquema Terapêutico	Semanal	76	93,8
	Convencional	5	6,2
Lesões em Unhas	Sim (mãos + pés)	69	85,2
	Não	12	14,8

NI: Não Informado; 1 dólar (US\$) = 4,33 reais (R\$); ACT: Adriamicina, Ciclofosfamida Taxol; ACTH: Adriamicina, Ciclofosfamida, Taxol e Herceptin; HR: Receptor de estógeno e Prosgesterona positivo ou negativo; HER2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano

Tabela 3 - Análise univariada das características associadas à presença de fungos

Variáveis	Presença de Fungos		Análises Univariada			
	NÃO (25)	SIM (47)	OR	valor p	(IC95%)	
	n%	n%				
Idade						
Até 60	21 (84)	31 (66)	1,78	0,0861	0,92	3,42
61 ou mais	4 (16)	16 (34)				
Número de Medicamentos em Uso						
0 Até 4	22 (88)	39 (83)	1,27	0,5588	0,57	2,87
5 ou mais Medicamentos	3 (12)	8 (17)				
Protocolos do Tratamento						
ACT	17 (68)	30 (63.8)	1,12	0,7215	0,60	2,09
ACT-H	8 (32)	17 (36.2)				
Número de Comorbidades						
01 ou 03	23 (92)	41 (87.2)	1,35	0,5192	0,54	3,41
4 ou mais	2 (8)	6 (12.8)				
Hipertensão Arterial Sistêmica						
Sim	12 (48)	22 (46.8)	0,97	0,9232	0,53	1,77
Não	13 (52)	25 (53.2)				
Diabetes Mellitus						
Sim	4 (16)	6 (12.8)	0,85	0,7129	0,35	2,06
Não	21 (84)	41 (87.2)				
Dislipidemia						
Sim	3 (12)	12 (25.5)	1,69	0,1511	0,83	3,46
Não	22 (88)	35 (74.5)				
Descalcificação Óssea						
Sim	1 (4)	4 (8.5)	1,57	0,4368	0,50	4,87
Não	24 (96)	43 (91.5)				
Hipotireoidismo						
Sim	1 (4)	4 (8.5)	1,57	0,4368	0,50	4,87
Não	24 (96)	43 (91.5)				
Tipos diferentes de Lesões nas Unhas						
0 a 2	24 (96)	44 (93.6)	1,33	0,6571	0,38	4,71
3 ou mais	1 (4)	3 (6.4)				
Manchas nas Unhas						
Sim	19 (76)	42 (89.4)	1,92	0,1749	0,75	4,95
Não	6 (24)	5 (10.6)				
Unhas Friáveis / Quebradiças						
Sim	14 (56)	27 (57.4)	1,04	0,9061	0,57	1,90
Não	11 (44)	20 (42.6)				
Descolamento Ungueal						
Sim	1 (4)	3 (6.4)	1,33	0,6571	0,38	4,71
Não	24 (96)	44 (93.6)				

Tabela 4– Fungos isolados das unhas das mãos e dos pés das pacientes com câncer de mama em tratamento com paclitaxel.

Micro-organismo	Mão		Pé	
	n	%	n	%
<i>Aspergillus</i> spp.	1	3,6	0	0,0
<i>Candida albicans</i>	2	7,1	1	3,7
<i>Candida glabrata</i>	9	32,1	3	11,1
<i>Candida glabrata</i> e <i>Aspergillus fumigatus</i>	1	3,6	0	0,0
<i>Candida glabrata</i> e <i>Trichosporon</i> spp.	1	3,6	0	0,0
<i>Candida parapsilosis</i>	2	7,1	3	11,1
<i>Candida tropicalis</i> e <i>Aspergillus niger</i>	1	3,6	0	0,0
<i>Candida tropicalis</i> e <i>Candida glabrata</i>	1	3,6	0	0,0
<i>Fusarium</i> spp.	0	0,0	1	3,7
<i>Rhodotorula</i> spp.	1	3,6	0	0,0
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	1	3,6	2	7,4
<i>Trichophyton</i> spp. e <i>Aspergillus niger</i>	1	3,6	0	0,0
<i>Trichosporon</i> spp.	6	21,4	3	11,1
<i>Trichosporon</i> spp. e <i>Candida albicans</i>	0	0,0	1	3,7
<i>Trichosporon</i> spp. e <i>Candida glabrata</i>	1	3,6	0	0,0
<i>Trichophyton rubrum</i>	0	0,0	8	29,6
<i>Trichophyton rubrum</i> e <i>Candida glabrata</i>	0	0,0	1	3,7
<i>Trichophyton rubrum</i> e <i>Candida parapsilosis</i>	0	0,0	1	3,7
<i>Scytalidium dimidiatum</i>	0	0,0	2	7,4
<i>Trichophyton</i> spp. e <i>Scytalidium dimidiatum</i>	0	0,0	1	3,7
Total	28	100,0	27	100,0

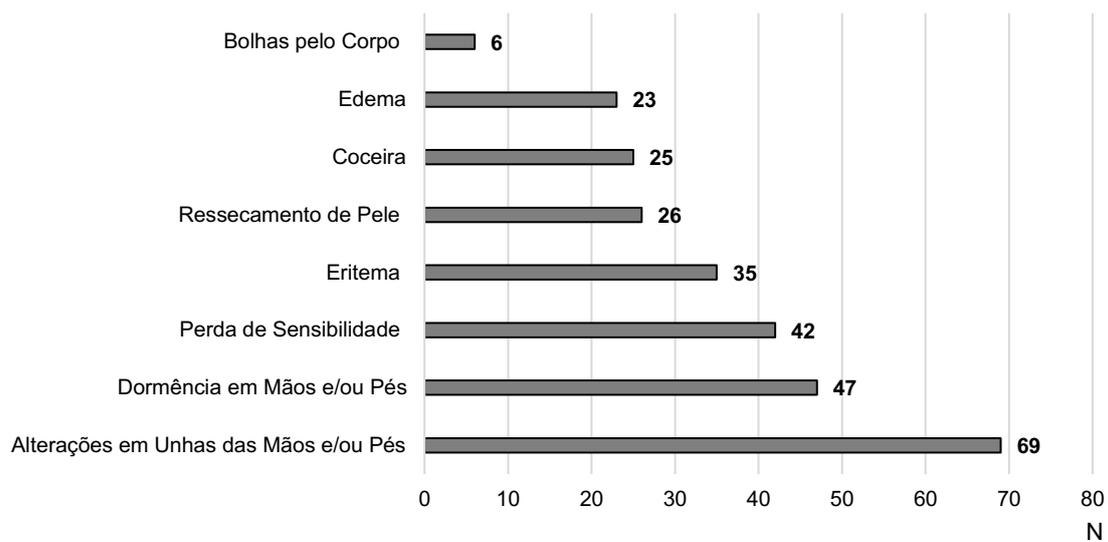


Fig. 1 Número de pacientes com câncer de mama e em tratamento com paclitaxel que apresentaram diferentes sinais e sintomas característicos da síndrome mão-pé

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O número de casos de câncer de mama tende a aumentar com o passar dos anos. É um problema grave e de tratamento crônico que leva às pacientes experimentarem reações adversas. Como exemplo temos a Síndrome Mão-Pé, e suas manifestações com alterações nas unhas. Apesar de, inicialmente, não serem complicações fatais, esses efeitos atrapalham a autoestima e muitas vezes o estilo de vida das pacientes, que em casos mais graves podem levar a interrupção do tratamento oncológico.

Neste estudo, objetivamos verificar a presença de fungos nas unhas de pacientes no tratamento de câncer de mama que expressaram a Síndrome Mão-Pé. Inicialmente verificamos as alterações ungueais dessas pacientes, e observamos que ocorreram em mais de 85,2% das pacientes. Foi evidenciado também que fungos estão presentes nas unhas dessas pacientes em mais da metade dos casos sendo os microrganismos mais frequentes os dos gêneros *Candida* e *Trichophyton*. Por este trabalho foi possível verificar fatores significativos entre a presença de lesão ungueal e o protocolo de tratamento.

Os resultados mostraram que os fungos se associam às lesões ungueais decorrentes da síndrome mão-pé, apontando a necessidade de diagnóstico diferencial, para o manejo terapêutico apropriado e implantação de medidas de educação em saúde direcionadas ao autocuidado pelos serviços de atenção à saúde

A relação entre quimioterápicos e as alterações nas unhas ainda é pouco evidenciada na literatura. Portanto, são necessários mais estudos para entender melhor a importância das lesões com a presença de fungos, e a associação com onicomicose, a fim de suportar ações de prevenção de agravamento e manejo clínico. A avaliação das condições das unhas antes e após o início do tratamento quimioterápico poderá contribuir com o manejo da SMP, possibilitando intervenções para minimizar traumas ungueais, instalação de infecções secundárias, e contribuir com a autoestima e qualidade de vida.

8 REFERÊNCIAS

- AGGARWAL R., *et al.* Treatment and management strategies of onychomycosis. **Journal de Mycologie Médicale**. Paris, v. 30, n. 2, p. 100949, Mar. 2020. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.100949
- ARAÚJO A. J. G., *et al.* Onicomicoses por fungos emergentes: análise clínica, diagnóstico laboratorial e revisão. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 445-455, ago. 2003. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962003000400006>
- ARAÚJO NETO, L. A.; TEIXEIRA, L. A. De doença da civilização a problema de saúde pública: câncer, sociedade e medicina brasileira no século XX. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**. Belém, v. 12, n. 1, p. 173-188, jan.-abr. 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1981.81222017000100010>.
- ARAÚJO, A. J. G., *et al.* Onicomicoses por fungos emergentes: análise clínica, diagnóstico laboratorial e revisão. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 445-455, ago. 2003. doi: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962003000400006>.
- BASWAN, S., *et al.* Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. **Mycoses**. Berlin, v. 60, n. 5, p. 284-295, May. 2017. doi: 10.1111/myc.12592
- BATISTA, A.S. **Regressão Logística**: Uma introdução ao modelo estatístico-Exemplo de aplicação ao RevolvingCredit. Porto. Vida Economica Editorial. 2015.
- BERRY, D. A., *et al.* Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**. Boston, v. 353, n. 17, p. 1784-1792, Oct. 2005. doi: 10.1056/NEJMoa050518
- BISPO JÚNIOR, W., *et al.* Síndrome mão-pé induzida por capecitabina: relato de caso. **Cogitare Enfermagem**, Curitiba, v. 22, n. 1, p.01-04, jan. 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v22i1.45824>
- BITEW, A.; WOLDE, S. Prevalence, risk factors, and spectrum of fungi in patients with onychomycosis in Addis Ababa, Ethiopia: a prospective study. **Journal of tropical medicine**, Cairo, v. 2019, Jun. 2019. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/3652634>
- BOLOGNIA, Jean L. *et al.* **Dermatologia Essencial**. Elsevier Brasil, 2015.
- BONASSA EMA, GATO MIR. **Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos**. 4. ed. São Paulo. Atheneu. 2012.
- BONILLA, J. A. M.; TABANERA, M. T.; MENDOZA, L. H. R. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. **Radiología**, Madrid, v. 59, n. 5, p. 368-379, sep.-oct. 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2017.06.003>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013**. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União, Brasília, DF, 17 maio 2013, seção 1, p.129-132.

CHIACCHIO, N. D. *et al.* Estudo observacional e descritivo da epidemiologia e abordagem terapêutica da onicomiose em consultórios dermatológicos no Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 88, n. 1, p. 3-11, fev. 2013. doi: <https://doi.org/S0365-05962013000700001>

CIPOLLE RJ, Strand LM, Morley PC (2012) Pharmaceutical care practice: the patient centered approach to medication management. McGraw Hill Professional, New York

CORAZZA, M. *et al.* Hand-foot syndrome caused by docetaxel with no recurrence after switch to paclitaxel, a different taxane. **International Journal Of Dermatology**. Philadelphia, v. 53, n. 3, p.180-182, Abr. 2013. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05782.x

CRONIN, K. A. *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. Bethesda, v.124, n. 13, p. 2785-2800, May. 2018. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.31551>.

DA SILVA, L. C. A., *et al.* Abordagem Educativa ao Paciente Oncológico: Estratégias para Orientação acerca do Tratamento Quimioterápico. **Revista Brasileira de Cancerologia**. Rio de Janeiro, v. 65, n. 1, jun. 2019. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n1.305>

DAGNONI, C., *et al.* Perfil clínico e tumoral de pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante de câncer de mama no Hospital Erasto Gaertner. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 158-63, dez. 2016. Doi 10.5327/Z201600040004RBM.

DANTAS LOURES DA COSTA, M. A.; ROSSI PEREZ CHAGAS, S. DA COSTA, M. A. D. L.; CHAGAS, S. R. P. Quimioterapia Neoadjuvante no Câncer de Mama Operável: Revisão da Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 2, p. 261-269, 2013.

DETONI, K. B. *et al.* Impact of a medication therapy management service on the clinical status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **International Journal Of Clinical Pharmacy**. Dordrecht, v. 39, n. 1, p.95-103, Dec. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-016-0402-6>.

DONATI, A.; CASTRO, L. G. M. Reações adversas cutâneas à quimioterapia com taxanos: o ponto de vista do dermatologista. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p. 755-758, ago. 2011. doi: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000400020>

ELEWSKI, B. E. Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*. Washington (DC), v. 11, n. 3, p. 415-429, Jul. 1998. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.11.3.415>

FLETCHER, Robert H. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 3ª edição. Porto Alegre. Editora Artmed. 1996

GABRIEL, G. H., *et al.* Quimioterapia, hormonioterapia e novas alternativas de tratamento do adenocarcinoma mamário. **Enciclopédia Biosfera**. Jandaia, v. 14, n. 26, p. 583-608, dez. 2017. doi: http://dx.doi.org/10.18677/encibio_2017b56.

GUPTA, A. K., *et al.* The prevalence of unsuspected onychomycosis and its causative organisms in a multicentre Canadian sample of 30 000 patients visiting physicians' offices. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. Oxford, v. 30, n. 9, p. 1567-1572, May. 2016. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13677>

GUPTA, A. K.; PAQUET, M.; SIMPSON, F. C. Therapies for the treatment of onychomycosis. **Clinics in Dermatology**. Philadelphia, v. 31, n. 5, p. 544-554, Oct. 2013. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.06.011

GUPTA, A. K., *et al.* Onychomycosis: a review. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. Oxford, Abr. 2020. doi: 10.1111/jdv.16394

HARRIS, C.S.; WANG, D.; CARULLI, A. Docetaxel-associated palmar-plantar erythrodysesthesia: a case report and review of the literature. **Journal of oncology Pharmacy Practice**. London, v. 20, n. 1, p. 73-80, Feb. 2014. doi: 10.1177/1078155213475466

HOFFMANN, T., *et al.* Prevalência de queixas dermatológicas em pacientes em tratamento para câncer de mama. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 93, n. 3, p. 362-367, jun. 2018. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186541> .

HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. Applied Logistic Regression. Second Edition. New York. Wiley-Blackwell. 2004

INSTITUTE NATIONAL CANCER (INC). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [s. L.]: U.S. Department Of Health And Human Services, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer 6ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Conceito e Magnitude do câncer de mama**. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>> Acesso em 23 jul. 2020

KARA, I. O.; SAHIN, B.; ERKISI, M. Palmar–plantar erythrodysesthesia due to docetaxel–capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. **The Breast**. Edinburgh, v. 15, n. 3, p.413-423, Jun. 2006. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2005.07.007>

KATOH, M.; KADOTA, M.; NISHIMURA, Y. A case of docetaxel-induced erythrodysesthesia. **The Journal of Dermatology**. Tokyo, v. 31, p. 403-6, May. 2004. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2004.tb00692.x>

KHOSRAVI, A. R., *et al.* Candida species isolated from nails and their in vitro susceptibility to antifungal drugs in the department of Dermatology (University of Tehran, Iran). **Journal de Mycologie Médicale**. Paris, v. 18, n. 4, p. 210-215, Dec. 2008. doi: [10.1016/j.mycmed.2008.09.003](https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2008.09.003)

KLAASSEN, K.M.G., *et al.* The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. Oxford, v. 28, n. 5, p. 533-541, Aug. 2014. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12239>

MARQUES, R. **Elementos de estatística**. Campinas. Instituto central de matemática. 1969.

MCCARTHY, A.L., *et al.* Cryotherapy for docetaxel-induced hand and nail toxicity: randomised control trial. **Supportive Care in Cancer**. Berlin, v. 22, n. 5, p. 1375-83, Dec. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-013-2095-x>

MENDONÇA, S. A. M., *et al.* Clinical outcomes of medication therapy management services in primary health care. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**. São Paulo, v. 52, n. 3, p.365-373, Sep. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s1984-82502016000300002>.

MOHAMMADI, F., *et al.* Relationship between antifungal susceptibility profile and virulence factors in *Candida albicans* isolated from nail specimens. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 53, e20190214, fev. 2020. doi: [10.1590/0037-8682-0214-2019](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0214-2019)

NAGORE, E.; INSA, A.; SANMARTÍN, O. Antineoplastic Therapy-Induced Palmar Plantar Erythrodysesthesia ('Hand-Foot') Syndrome. **American Journal Of Clinical Dermatology**, Auckland, v. 1, n. 4, p.225-234, Aug. 2000. doi: <http://dx.doi.org/10.2165/00128071-200001040-00004>.

NERIS, R. R. *et al.* Indução da dor pelo quimioterápico docetaxel em mulheres com câncer de mama. **Acta Paulista de Enfermagem**. São Paulo, v. 29, n. 4, p.397-404, ago. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201600055>.

OTAŠEVIĆ, S., *et al.* The prevalence of *Candida* onychomycosis in Southeastern Serbia from 2011 to 2015. **Mycoses**. Berlin, v. 59, n. 3, p. 167-172, Dec. 2015. doi: [10.1111/myc.12448](https://doi.org/10.1111/myc.12448).

OZKOL, H. U.; CALKA, O.; BULUT, G. Chemotherapy-induced acral erythema with involvement of the face and neck: a case report. **Toxicology and Industrial Health**. London, v. 32, n. 5, p. 791-4, Dec. 2013. doi: <https://doi.org/10.1177/0748233713511514>

PEREIRA, P. P.; PEDROSO, R. S.; RIBEIRO, M. A. Identificação, Prevenção e Tratamento da Síndrome Mão-Pé Induzida por Quimioterapia: Revisão Sistemática. **Revista Brasileira de Cancerologia**. Rio de Janeiro, v. 65, n. 4, dez. 2019. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n4.363>

RAMALHO de Oliveira, D. **Atenção farmacêutica**: da filosofia ao gerenciamento da terapia medicamentosa. 1ª edição. São Paulo. RCN editora. 2011

RIBEIRO C. S. C., *et al.* Descriptive study of onychomycosis in a hospital in São Paulo. **Brazilian Journal of Microbiology**. Rio de Janeiro, v. 46, n. 2, p. 485-492, Jun. 2015. doi: [10.1590/S1517-838246220130541](https://doi.org/10.1590/S1517-838246220130541)

RIBEIRO, M. A., *et al.* Implementation and systematization of a Comprehensive Medication Management (CMM) service delivered to women with breast cancer. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**. Madhya Pradesh, v. 11, n. 1, p. 228-35, Jan. 2018. doi: [10.22159/ajpcr.2018.v11i1.21537](https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i1.21537).

ROWINSKY EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). **The New England Journal of Medicine**. Boston, v. 332, n. 15, p. 1004-14, Apr. 1995. doi: [10.1056/NEJM199504133321507](https://doi.org/10.1056/NEJM199504133321507)

SCHEITHAUER, W.; BLUM, J. Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. **Oncology**. Williston Park, v. 18, n. 9, p. 1161-1168, Aug. 2004.

SCHER, R. K. Onychomycosis: a significant medical disorder. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 35, n. 3, p. S2-S5, Sep. 1996. doi: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)90061-4](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90061-4)

SIBAUD, V., *et al.* Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. **European Journal of Dermatology**. Montrouge, v. 26, n. 5, p. 427-443, Nov. 2016. doi: [10.1684/ejd.2016.2833](https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2833)

SIBAUD, V. *et al.* HFS-14, a Specific Quality of Life Scale Developed for Patients Suffering from Hand-Foot Syndrome. **The Oncologist**. Dayton, v. 16, n. 10, p. 1469-1478, Sep. 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0033>.

SIMAO, D. A. S., *et al.* Síndrome mão-pé induzida por quimioterapia: relato de um caso. **Revista Brasileira de Enfermagem**. Brasília, v. 65, n. 2, p. 374-378, abr. 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672012000200026>

THULER, L. C. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 4, p. 227-38, jun. 2003.

WEINBERG, J. M., *et al.* Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**. St. Louis, v. 49, n. 2, p. 193-197, Aug. 2003. doi: [https://doi.org/10.1067/S0190-9622\(03\)01480-4](https://doi.org/10.1067/S0190-9622(03)01480-4)

ZAITZ, C., CAMPBELL, I.; MARQUES S. A.; RUIZ L. R. B., FRAMIL, V. M. S. **Compêndio de Micologia Médica**. Edição: 2. Guanabara Koogan. 2010

ZANARDI, D., *et al.* Avaliação dos métodos diagnósticos para onicomicose. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 83, n. 2, p. 119-124, abr. 2008. doi: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000200003>.

ZHAO, C. *et al.* Effect of modified Taohongsiwu decoction on patients with chemotherapy- induced hand-foot syndrome. **Journal of Traditional Chinese Medicine**. Beijing, v. 34, n. 1, p. 10-14, Feb. 2014. doi: 10.1016/s0254-6272(14)60047-9

ZUEHLKE RL. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. **Dermatologica**. Basel, v. 148, n. 2, p. 90-2, 1974. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000251603>

APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada sob a **Avaliação da ocorrência de síndrome mão-pé e micoses superficiais em pacientes em tratamento do câncer de mama com paclitaxel** sob a responsabilidade dos pesquisadores, Maria Ângela Ribeiro; Reginaldo dos Santos Pedroso e Paulina Patente Pereira. Este estudo objetiva avaliar a ocorrência de síndrome mão-pé e micoses superficiais em pacientes em tratamento do câncer de mama com paclitaxel. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelos pesquisadores Maria Ângela Ribeiro e Paulina Patente Pereira na consulta da paciente atendidas no serviço de gerenciamento da terapia medicamentosa (GTM) no setor de Oncologia do Hospital de Clínicas de Uberlândia. A participação se dará através do preenchimento de uma ficha de avaliação e coleta de amostras de raspados de unhas e de pele para avaliar a presença ou não de infecções fúngicas. Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar da pesquisa. Os riscos relacionados a esta pesquisa envolvem vazamento de informações, porém todos os cuidados serão tomados para que este fato não se concretize. Todos os dados serão arquivados, sendo seu acesso permitido apenas aos pesquisadores envolvidos. Todos os participantes assinarão o termo de compromisso para a utilização de dados. Esta pesquisa trará muitos benefícios principalmente em conhecimento e ajuste de condutas no manejo da síndrome mão-pé. É preciso deixar claro que você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação; devendo os pesquisadores responsáveis devolver-lhe o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado por você. Uma via original deste TCLE ficará com você. Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Maria Ângela Ribeiro e Paulina Patente na Universidade Federal de Uberlândia: Hospital de Clínicas, Farmácia Clínica, Av. Pará nº 1720, Campus Umuarama, Uberlândia – MG, CEP: 38405-320; fone: 34-32182741.

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido. Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, de de 2018

Maria Ângela Ribeiro

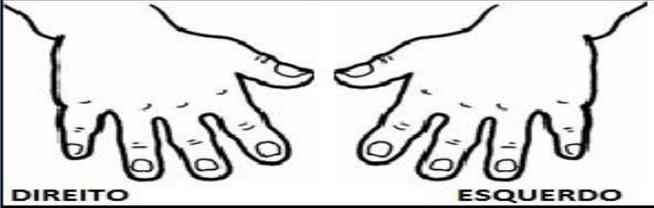
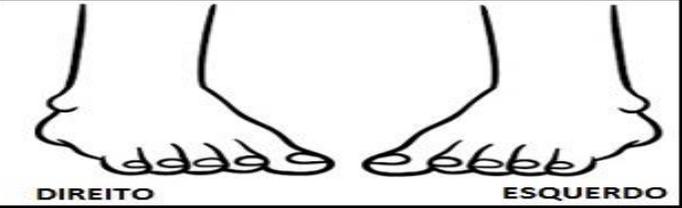
Paulina Patente Pereira

Reginaldo dos Santos Pedroso

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do participante da pesquisa

APÊNDICE II - FICHA DE AVALIAÇÃO

FICHA DE AVALIAÇÃO		
Código de Identificação:	Idade:	
Profissão:	Escolaridade:	Renda Mensal Familiar:
DADOS DO SERVIÇO DE INFORMAÇÃO HOSPITALAR- SIH		
Data do diagnóstico: __/__/__ Estadiamento: _____		
Início do tratamento quimioterápico / / Início com Paclitaxel / / Protocolo _____		
Dose/ciclo de Paclitaxel _____ nº. de ciclos _____ Dose acumulada _____		
ANAMNESE		
Comorbidades associadas: Hipertensão Arterial Sistêmica () Diabetes mellitus () Dislipidemia () Hipotireoidismo () Osteoporose () Outros: _____		
Medicamentos em uso: _____		
Tratamentos alternativos: chás () Quais? _____; garrafadas () Quais?/Tipo _____; alimentos funcionais: _____ Outros: _____		
História de reações adversas característicos da Síndrome mão-pé: () Sim () Não		
Início das alterações __/__/__		
() Coloração avermelhada nas mãos, pés ou outras partes do corpo = eritema		
() Inchaço = edema () Ressecamento da pele () Bolhas com evolução para lesões		
() Rachaduras () Unhas friáveis, quebradiças e com manchas		
História de traumatismos com as unhas: () Não () Sim Há quanto tempo: _____		
Histórico de micoses	Não () Sim () Quando (quanto tempo)? _____	
	Local: Pele () Cabelo () Unha () Tratamento: Sim () Não ()	
	Que tipo de tratamento fez? () Medicamento () Outros _____	
	Tópico () Oral () outros _____ Quanto tempo? _____	
Lesão atual	Sim () Não () Início da percepção da lesão _____	
	Local da lesão: mão () pés () unhas ()	
	Tipo de lesão	
	Descamativa () Inflamatória ()	Plantar () Proximal () Distal () Palmar () Perioníquia () Subungueal () Interdigital () Lateral ()
A lesão apareceu após o tratamento quimioterápico: Sim () Não ()		
UNHAS ACOMETIDAS		
		
RESULTADOS		
Pesquisa micológica direta		
Cultura para fungos		
OBSERVAÇÕES		

ANEXO I - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da ocorrência de síndrome mão-pé e micoses superficiais de pacientes em uso de paclitaxel

Pesquisador: MARIA ANGELA RIBEIRO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 88291318.0.0000.5152

Instituição Proponente: HOSPITAL DE CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLANDIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.927.362

Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise de respostas às pendências apontadas no parecer consubstanciado número 2.818.553, de 14 de Agosto de 2018.

Trata-se de um estudo experimental com uma amostra de 81 pacientes sob tratamento para o câncer de mama em uso de paclitaxel. Todas as pacientes serão avaliadas quanto a ocorrência de síndrome mão-pé e micoses superficiais. As amostras das unhas e fragmentos ou escamas da pele nas mãos e pés serão coletadas e analisados em laboratório de micologia.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo o projeto:

Objetivo Primário:

Avaliar a ocorrência de síndrome mão-pé e micoses superficiais em pacientes em uso de paclitaxel.

Objetivo Secundário:

1-Verificar a ocorrência de síndrome mão-pé nas pacientes em uso de paclitaxel para tratamento do câncer de mama.

2-Analisar a frequência de micoses superficiais nas mãos, pés e unhas em pacientes que

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.927.362

apresentarem a síndrome mão-pé.

3-Analisar a presença de fungos em unhas de pacientes em tratamento com paclitaxel que não apresentarem sinais e sintomas característicos de síndrome mão-pé.

4-Relacionar os casos de micoses em mãos, pés e unhas com a dose e duração do tratamento com paclitaxel.

5-Relacionar os casos de síndrome mão-pé com a dose e duração do tratamento com paclitaxel.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos: Nesse estudo considera-se como risco para as participantes o de identificação pessoal e o sigilo das informações prestadas não serem cumpridos e o risco de constrangimento durante a coleta de amostras biológicas que serão utilizadas na pesquisa.

No entanto, todos os cuidados serão tomados pelos pesquisadores para evitar esta ocorrência. Considerando o risco de identificação pessoal as participantes serão identificadas pelos pesquisadores com um código numérico, de modo que o seu nome não seja

mencionado em momento algum e possibilite vazamento de informações; para o risco de constrangimento durante a coleta de amostras biológicas; embora trata-se de apenas escamas superficiais da pele ou unha e não se trata de procedimento invasivo; para evitá-lo ou minimizá-lo será garantido à livre expressão da participante, ou seja, o procedimento será realizado sempre em consenso e caso seja manifestado desconforto durante a coleta das amostras, a qualquer momento poderá ocorrer desistência da participação.

E para ampliar a proteção, todos os dados coletados serão arquivados durante o período da pesquisa sob posse dos pesquisadores envolvidos, sendo seu acesso permitido somente aos mesmos.

Benefícios: Como benefício, esta pesquisa ampliará o conhecimento sobre esta reação adversa (síndrome mão-pé) e as pacientes serão beneficiadas uma vez que serão encontradas formas de manejo da síndrome que amenizem os sintomas e promovam conforto durante o tratamento. Além disso, as pacientes terão a oportunidade de ingressar no serviço de GTM onde é realizada a identificação de Problemas Relacionados ao Uso de Medicamentos (PRM) ferramenta promotora de redução de morbimortalidade relacionada a medicamentos. Esta ação em portadores de doenças crônicas como o câncer otimiza os resultados terapêuticos, garante segurança e contribui com a adesão ao tratamento.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.927.362

Assim, o farmacêutico inserido na equipe multidisciplinar trará benefícios, não só aos usuários, conscientizando quanto aos cuidados com a saúde, como também colaborando com os seus conhecimentos e habilidades junto a outros profissionais da equipe.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia proposta:

Estudo será desenvolvido no Setor de Oncologia do HCU-UFU. A amostra de 81 pacientes será constituída por mulheres tratadas com taxanos relacionados nos protocolos ACT (Adriamicina/ Ciclosfosfamida/ Taxol) ou ACT-H (Adriamicina/ Ciclofosfamida/ Taxol/ Herceptin) durante o período de um ano entre 2018/2019, que aceitarem participar da pesquisa mediante assinatura do TCLE. O cálculo amostral foi feito com base na população de 101 pacientes contabilizada no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e que receberam infusão de paclitaxel no ano de 2016 conforme os protocolos supracitados. Para o cálculo amostral foi considerada a população total (N) de 101 pacientes e um erro amostral de 5%; nível de confiança (Z) de 95%, com valor de Z correspondente (Z/2) de 1,96; sendo então estabelecida a amostra (n) de 81 mulheres. Durante atendimento das pacientes no serviço de Gerenciamento da Terapia Medicamentosa (GTM) as pacientes serão convidadas para participar da pesquisa. Aquelas que aceitarem participar, e assinarem o TCLE, responderão a um questionário descrito na ficha de avaliação (Apêndice I), que relaciona anamnese, histórico de síndrome mão-pé, histórico de infecções por fungos, e a seguir será realizado a coleta das amostras para o exame micológico. As pacientes serão recrutadas durante a fase de quimioterapia com uso de paclitaxel e serão acompanhadas durante 1 ano com encontros a cada 2 meses totalizando 06 encontros. O recrutamento para completar a amostra previamente estabelecida de 81 pacientes acontecerá em média dentro de 6 meses; os meses subsequentes serão exclusivos para avaliação dos objetivos do estudo. Para cumprir os objetivos específicos relacionando os casos de micoses em mãos, pés e unhas e/ou síndrome mão-pé com a dose e duração do tratamento com paclitaxel, algumas informações serão coletadas no SIH), nas prescrições médicas e/ou prontuários, quando necessárias e preenchidas na ficha de avaliação em seguida será realizado processo de antissepsia das unhas, mãos ou pés, com álcool a 70%, a fim de remover contaminantes superficiais. Em pacientes com lesões inflamadas ou sangrantes será utilizada solução fisiológica esterilizada para remoção dos possíveis contaminantes. Após secagem natural da superfície da pele ou unha, as amostras serão colhidas por raspado, com uso de lâmina de bisturi ou lâmina de vidro para microscopia previamente esterilizada, das escamas da pele ou unha. Para as descamações nos pés e mãos, serão coletados raspados de pelo

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.927.362

menos três pontos diferentes, de cada um dos membros. Para as unhas, se necessário será utilizada tesoura esterilizada para obtenção de fragmentos de todas as unhas das mãos e dos pés acometidas. Para as unhas acometidas serão escolhidas as partes afetadas, e na transição entre a parte sadia e início da alteração da lâmina ungueal. Dos pacientes sem lesões, após o preenchimento do questionário da ficha de avaliação será coletada amostra somente das unhas das mãos e dos pés. Não havendo descamação em mãos e pés, não serão colhidas amostras destes locais. Serão feitos raspados da parte inferior de todas as unhas das mãos e dos pés, como descrito no item anterior. Esta parte do estudo servirá para verificar possível colonização por fungos potencialmente patogênicos, que poderão ser associados ao desenvolvimento de HFS. O material coletado será colocado em placa de Petri estéril e encaminhado ao Setor de Micologia/ Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas, para a análise micológica: exame direto e cultura para fungos. O exame direto será feito após clareamento com solução de KOH 40%, em análise microscópica em aumento de 100x e 400x; e a cultura será realizada em ágar Sabouraud-dextrose acrescido de cloranfenicol e ágar Mycosel® ou similar, contidos em tubos, incubados a 30°C por até 15 dias.

As amostras submetidas à análise micológica pelo exame direto e/ou cultura serão descartadas após o encerramento da pesquisa.

Critério de Inclusão: Serão incluídas no estudo as pacientes que aceitarem o convite, mediante assinatura do TCLE, com idade igual ou maior que 18 anos e que estejam em qualquer fase do tratamento com paclitaxel.

Critério de Exclusão: Serão excluídas do estudo as pacientes que não concordarem em participar da pesquisa e as pacientes que fizeram uso de medicamentos antifúngicos sistêmicos nos últimos 30 dias e/ou em uso de medicamentos antifúngicos tópicos nos últimos 7 dias anteriores à abordagem; portanto, não terão as amostras colhidas. No entanto, caso as respectivas pacientes demonstrarem interesse em participar da pesquisa as coletas serão realizadas logo após o período de tratamento com antifúngicos, salvo as situações que ultrapassarem a data estimada para término da coleta de dados.

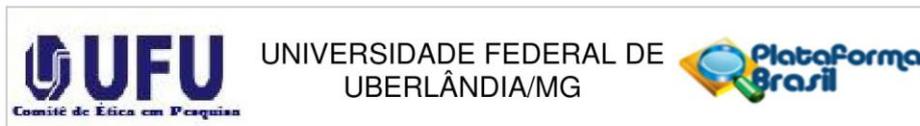
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão presentes.

Recomendações:

Não há.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.927.362

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores atenderam as pendências apontadas pelo CEP/UFU.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: março de 2019.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: março de 2020.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

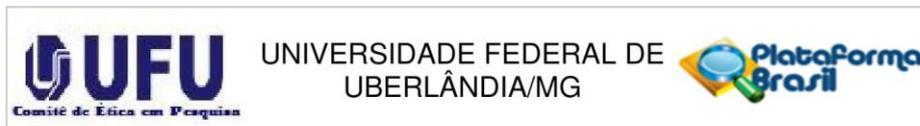
O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo Participante da pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O Participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante da pesquisa ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.927.362

um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1116260.pdf	16/08/2018 00:20:07		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	16/08/2018 00:17:33	MARIA ANGELA RIBEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_Detalhado_Corrigido.pdf	15/08/2018 23:42:25	MARIA ANGELA RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/08/2018 23:35:26	MARIA ANGELA RIBEIRO	Aceito
Outros	MI_07_2018_Justificativa_CEP_co_participante.pdf	20/04/2018 10:56:41	PAULINA PATENTE PEREIRA	Aceito
Outros	Apendice_Ficha_de_Avaliacao.pdf	20/04/2018 10:55:33	PAULINA PATENTE PEREIRA	Aceito
Outros	Link_Curriculo_Pesquisadores.pdf	20/04/2018 10:51:04	PAULINA PATENTE PEREIRA	Aceito
Outros	TCEE.pdf	20/04/2018 10:49:49	PAULINA PATENTE PEREIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	20/04/2018 10:47:01	PAULINA PATENTE PEREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.927.362

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLANDIA, 29 de Setembro de 2018

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br