

THAIS HELENA CARDOSO DE BARROS MATSUDA YOSHIKUMI

Manual de Cuidados Dermatológicos no Paciente Oncológico

Trabalho aplicado apresentado ao Programa de Pós- Graduação de Mestrado Profissional na área de Cuidados oncológicos centrados no paciente da Fundação Antônio Prudente para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. José Augusto Rinck Júnior

Co-orientadora: Prof. Dra. Juliana Casagrande Tavoroni Braga

São Paulo

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

YOSHIKUMI, THAIS.

MANUAL DE CUIDADOS DERMATOLÓGICOS NO PACIENTE ONCOLÓGICO. / THAIS YOSHIKUMI.
São Paulo, 2024.

345f.

Trabalho aplicado (Mestrado Profissional) - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Dr. José Augusto Rinck Júnior.

1. Dermatologia, 2. Oncologia, 3. Quimioterapia, 4. Radioterapia, 5. Hormonioterapia, 6. Imunoterapia, 7. Terapia alvo, 8. Técnicas cosméticas, 9. Procedimento estético

CDU 616

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Yoshizumi, Thais Helena Cardoso de Barros Matsuda

Título: Manual de Cuidados Dermatológicos no Paciente Oncológico

Aprovado em: 25/10/2024

Banca Examinadora

Dra Cristhine de Souza Leão Kamamoto

Instituição: UNIFESP

Julgamento: aprovada

Dra Bianca Soares Sá

Instituição: AC Camargo Cancer Center

Julgamento: aprovada

Amigo, oculta a tua vida e espalha o teu espírito.

Victor Hugo

DEDICATÓRIA

A Deus, que me conduz.

Aos meus pais, por tudo que fizeram e fazem por nós, vocês são minha inspiração.

Aos meus filhos, Beatriz e Gabriel, minha força motriz, o melhor de mim, vocês tornam minha vida
mais leve.

Ao meu amado Daniel, obrigada por estar sempre ao meu lado, na alegria e na tristeza, em todos os
dias das nossas vidas.

Skye, Rubble e Blue, vocês são a tradução de amor, alegria e paz incondicionais.

Aos pacientes e familiares, que este material auxilie sua jornada.

À minha co-orientadora, querida Prof Dra Juliana Casagrande, exemplo de doçura e dedicação à
Dermatologia.

Ao meu orientador, Prof Dr José Augusto Rinck Jr, personificação de gentileza e paciência, minha
eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Nos anos em que este trabalho se desenvolveu, algumas pessoas foram fundamentais para que ele se concretizasse. Por isso, expresso aqui através de palavras sinceras a importância que vocês têm nessa conquista e a minha gratidão. Primeiramente, agradeço aos meus filhos, Beatriz e Gabriel, ao meu marido, Daniel, meus pais, Cazuó e Maria, pela compreensão ao serem privados em muitos momentos, de minha atenção e companhia. Obrigada pelo esforço que fizeram para que eu pudesse superar cada obstáculo e chegar até aqui e, principalmente, pelo amor que vocês têm por mim. Minha profunda gratidão ao Prof Dr José Augusto Rinck Jr, meu orientador, pela gentileza e paciência em todos os momentos e pela dedicação que o fez deixar inclusive seus momentos de descanso para me ajudar e orientar e à Prof Dra Juliana Casagrande, minha co-orientadora, amiga de faculdade, colega de profissão que mantém sua doçura até na forma de orientar. À família, obrigada pela união. Aos meus queridos amigos, a quem considero como irmãos, agradeço por sempre estarem ao meu lado, me apoiando e torcendo por mim. Agradecimento especial aos colegas de mestrado que se tornaram amigos, Giovanna, Marilza e Heriberto, que as dores e angústias compartilhadas se transformem em sucesso. Agradeço também ao Prof Dr Rubens Chojniak e à Prof Dra Elisabete Carrara pelos conselhos, sugestões e interesse em contribuir para o desenvolvimento deste projeto. Ao AC Camargo Cancer Center, agradeço por essa incrível oportunidade. Por fim, o agradecimento mais importante: agradeço a Deus e a Nossa Senhora por estarem sempre comigo, guiando meus passos e abençoando meu caminho.

RESUMO

Yoshizumi, Thais Helena Cardoso de Barros Matsuda. Manual de Cuidados Dermatológicos no Paciente Oncológico (Trabalho aplicado]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introdução: Apesar da evolução no desenvolvimento de tratamentos mais avançados, com menos efeitos colaterais, as manifestações dermatológicas ainda se impõem como um marco no tratamento oncológico. **Objetivo:** Desenvolver um manual de orientações de cuidados dermatológicos, compilando informações importantes no campo da Dermatologia tanto para o paciente quanto para o profissional de saúde envolvido nos cuidados oncológicos, para que de forma organizada, um quebra-cabeças possa ser montado e uma imagem nítida se forme a respeito dessa área. **Materiais e Métodos:** Foram revisadas 119 fontes de informações dentre artigos científicos da base de dados Pubmed e sites de entidades que estudam câncer. **Resultados:** Considerando as particularidades e necessidades de conhecimento diferentes de cada público, foram desenvolvidas duas versões: uma com linguagem e informações mais simples, voltada ao público leigo e outra mais complexa, voltada ao profissional de saúde. **Conclusão:** Apesar do avanço dos tratamentos oncológicos no sentido de minimizar a incidência de eventos adversos, a pele, por suas características fisiológicas, ainda é um ponto de manifestações de efeitos adversos dos tratamentos oncológicos. Desta forma, é importante que o paciente em tratamento oncológico tenha uma fonte de informações de fácil acesso sobre os cuidados dermatológicos indicados ao longo de seu tratamento.

Palavras- chave: 1. Dermatologia, 2. Oncologia, 3. Quimioterapia, 4. Radioterapia, 5. Hormonioterapia, 6. Imunoterapia, 7. Terapia alvo, 8. Técnicas cosméticas, 9. Procedimento estético

ABSTRACT

Yoshizumi, Thais Helena Cardoso de Barros Matsuda. Manual de Cuidados Dermatológicos no Paciente Oncológico (Trabalho aplicado]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introduction: Despite the evolution in the development of more advanced treatments, with fewer side effects, dermatological manifestations are still imposed as a milestone in cancer treatment. **Objective:** to develop a manual of dermatological care guidelines, compiling important information in the field of Dermatology for both the patient and the health professional involved in cancer care, so that in an organized way, a puzzle can be assembled and a clear image can be formed about this area. **Materials and Methods:** 119 sources of information were reviewed, including scientific articles from the Pubmed database and websites of entities that study cancer. Results: considering the different particularities and knowledge needs of each public, two versions were developed: one with simpler language and information, aimed at the lay public, and another more complex, aimed at health professionals. **Conclusion:** Despite advances in oncological treatments in order to minimize the incidence of adverse events, the skin, due to its physiological characteristics, is still a point of manifestation of adverse effects of oncological treatments. Therefore, it is important that patients undergoing cancer treatment have an easily accessible source of information about the dermatological care indicated throughout their treatment.

Keywords: 1. Dermatology, 2. Oncology, 3. Chemotherapy, 4. Radiotherapy, 5. Hormone Therapy, 6. Immunotherapy, 7. Targeted therapy, 8. Cosmetic technic

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Equipamento para resfriamento do couro cabeludo.	6
---	---

MANUAL VERSÃO PROFISSIONAL DA SAÚDE:

Figura 1 Funções da pele	25
---------------------------------------	----

Figura 2 Estrutura normal da pele	26
--	----

Figura 3 Disfunção da barreira cutânea	28
---	----

Figura 4 Renovação celular da epiderme	28
---	----

Figura 5 Alterações no gradiente de cálcio após ruptura da barreira cutânea regulam a secreção de corpos lamelares e a diferenciação epidérmica	29
--	----

Figura 6 Influência do gradiente de cálcio na recuperação da barreira cutânea	30
--	----

Figura 7 Epiderme: camadas e células	31
---	----

Figura 8 Função de barreira cutânea	32
--	----

Figura 9 Estrutura da derme	33
--	----

Figura 10 Epiderme e derme na pele jovem e na pele envelhecida	34
---	----

Figura 11 Vias de sinalização molecular	102
--	-----

Figura 12 Mecanismo de ação dos inibidores do sinal de transdução	104
--	-----

Figura 13 Linha do tempo dos principais efeitos adversos dermatológicos aos EGFRi	107
--	-----

Figura 14 Fluxograma de manejo de toxicidade cutânea por inibidores de imuno checkpoint do AC Camargo Cancer Center	121
--	-----

Figura 15	Fluxograma de encaminhamento dos casos de toxicidade cutânea por inibidores de imuno checkpoint do AC Camargo Cancer Center	122
Figura 16	Espectro da radiação eletromagnética	180
Figura 17	Mecanismo de ação dos filtros UV	181
Figura 18	Classificação dos protetores solares	182
Figura 19	Medidas de proteção de acordo com o índice UV	183
Figura 20	Regra da colher de chá para aplicação do protetor solar	184
Figura 21	Fotobiossíntese da vitamina D	185
Figura 22	Características para indicação dos filtros solares	187
Figura 23	Informações contidas nos rótulos de cosméticos	200
Figura 24	Como se proteger do sol	205
Figura 25	Fototipos	206

MANUAL VERSÃO PÚBLICO GERAL

Figura 1	Estrutura da pele	1
Figura 2	Receita de pele	2
Figura 3	Queratinócitos	3
Figura 4	Melanócitos	3
Figura 5	Células de Langerhans	4
Figura 6	Derme	5
Figura 7	Mastócitos	6
Figura 8	Células endoteliais	6
Figura 9	Adipócitos	7
Figura 10	Macrófagos	8

Figura 11	Quimioterapia: efeitos adversos dermatológicos	11
Figura 12	Quimioterapia: orientações de cuidados dermatológicos	11
Figura 13	Radioterapia: efeitos adversos de acordo com a área irradiada	13
Figura 14	Radioterapia: orientações de cuidados dermatológicos	13
Figura 15	Hormonioterapia: eventos adversos	14
Figura 16	Hormonioterapia: orientações dermatológicas	15
Figura 17	Terapia alvo: eventos adversos	16
Figura 18	Terapia alvo: orientações dermatológicas	17
Figura 19	Imunoterapia: eventos adversos	18
Figura 20	Imunoterapia: orientações dermatológicas	18
Figura 21	ANVISA: o que ela faz	20
Figura 22	Classificação dos cosméticos	22
Figura 23	Disruptores endócrinos	25
Figura 24	Rótulo e suas informações	25
Figura 25	Classificação de carcinógenos IARC	27
Figura 26	Substâncias que não devem estar presentes em produtos de uso pessoal	27
Figura 27	Fototipos	28
Figura 28	Entendendo o rótulo de um protetor solar	29
Figura 29	A regra dos 2 dedos para aplicação da quantidade adequada de protetor solar ..	30
Figura 30	A regra da colher de chá para aplicação de protetor solar	30
Figura 31	Passos a seguir antes de pintar o cabelo	33
Figura 32	Orientações dermatológicas que todo mundo pode seguir	36
Figura 33	Evite cosméticos que contenham esses ingredientes	37

Figura 34	Ingredientes a serem evitados por tipo de cosmético	39
Figura 35	Orientações de cuidados com as unhas	41
Figura 36	Orientações de proteção solar de acordo com o índice UV	43
Figura 37	Orientações de proteção solar	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma	2
Tabela 2	Taxa de mortalidade por câncer em homens no Brasil, conforme a localização primária do tumor.....	3
Tabela 3	Taxa de mortalidade por câncer em mulheres no Brasil, conforme a localização primária do tumor.....	3
Tabela 4	Abordagem e manejo das erupções cutâneas associadas aos tratamentos oncológicos	7
Tabela 5	Abordagem e manejo das erupções cutâneas (<i>rash</i> e prurido) associadas à imunoterapia.....	11

MANUAL VERSÃO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

Tabela 1	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma	2
Tabela 2	Taxa de mortalidade por câncer em homens no Brasil, conforme a localização primária do tumor.....	3
Tabela 3	Taxa de mortalidade por câncer em mulheres no Brasil, conforme a localização primária do tumor.....	3
Tabela 4	Abordagem e manejo das erupções cutâneas associadas aos tratamentos oncológicos	7
Tabela 5	Abordagem e manejo das erupções cutâneas (<i>rash</i> e prurido) associadas à imunoterapia.....	12
Tabela 6	Resumo das células imunes da pele	37
Tabela 7	Terminologia comum para eventos adversos do National Cancer Institute (CTCAE) ..	41
Tabela 8	Mecanismo de ação e reações dermatológicas dos quimioterápicos clássicos ...	51

Tabela 9	Tipos de reações de hipersensibilidade e sua relação com a hipersensibilidade aos sais de platina	53
Tabela 10	Incidência e gravidade da hipersensibilidade aos sais da platina	54
Tabela 11	Conduta nas reações de hipersensibilidade aos sais da platina	54
Tabela 12	Síndrome mão-pé: quadro clínico e manejo	57
Tabela 13	Resumo: efeitos adversos dermatológicos aos quimioterápicos e manejo	63
Tabela 14	Efeitos colaterais comuns da radioterapia	69
Tabela 15	Reações cutâneas à radiação	70
Tabela 16	Fatores intrínsecos e extrínsecos relacionados à gravidade da radiodermite	71
Tabela 17	Recomendações de cuidados dermatológicos gerais durante o tratamento radioterápico	74
Tabela 18	Tratamento da radiodermite aguda	75
Tabela 19	Papel dos micronutrientes na alopecia não cicatricial e no embranquecimento prematuro dos cabelos	86
Tabela 20	Propriedades estrogênicas e antioxidantes de nutracêuticos	88
Tabela 21	Alvos moleculares nas terapias alvo	102
Tabela 22	Tratamento preventivo e aconselhamento para pacientes que iniciam o tratamento com inibidores de EGFR (ciclo 1)	108
Tabela 23	Avaliação e tratamento da toxicidade cutânea em pacientes que continuam a receber inibidores de EGFR (ciclo 2 em diante)	108
Tabela 24	Manejo dos efeitos adversos dermatológicos das terapias alvo	115
Tabela 25	Principais ingredientes e contaminantes a serem evitados e produtos em que são encontrados	132
Tabela 26	Perfis de absorção de filtros solares adequados aos diferentes fototipos de pele.....	180

Tabela 27	Fontes alimentares de vitamina D	185
Tabela 28	Principais filtros UV	188
Tabela 29	Fotoproteção oral	188
Tabela 30	Alisantes, tinturas e sua compatibilidade	198

LISTA DE SIGLAS

5-FU: 5-Fluorouracil

BABs (sigla do inglês, bispecific antibodies): anticorpos bi-específicos

BCR-abl (do inglês, *bcr-abl Fusion Protein*): Proteína de Fusão bcr-abl

CAR-T cell (sigla do inglês, *T-cell antigen chimeric receptor*): receptor quimérico de antígeno de células T

CTCAE (do inglês, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*): Terminologia comum para eventos adversos

CTLA-4 (do inglês, *Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4*): Antígeno 4 de Linfócito T Citotóxico

DNA (sigla do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*): ácido desoxirribonucleico

EGFR (sigla do inglês, *Epidermal Growth Factor Receptor*): receptor de fator de crescimento epidérmico

EV: endovenoso

GABA (do inglês, *gamma-Aminobutyric Acid*): Ácido gama-Aminobutírico

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA: Instituto Nacional do Câncer

LGPD: Lei Geral de Proteção de Dados

LHRH: Hormônio Liberador de Luteotropina

MEK (do inglês, *Mitogen Activated Protein Kinase Kinase 6*): Proteína Quinase 6 Ativada por Mitógeno

m-TOR (do inglês, *TOR Serine-Threonine Kinases*): Serina-Treonina Quinase TOR, Alvo da Proteína Rapamicina de Mamíferos

NCCN (do inglês, *National Comprehensive Cancer Network*): Rede Nacional para Compreensão do Câncer

NET: Necrólise Epidérmica Tóxica

OMS: Organização Mundial da Saúde

PD-L1 (do inglês, *Programmed Cell Death 1 Ligand 1 Protein*): Proteína Ligante de Morte Celular Programada 1

PNAD: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios

RAF (do inglês, *Proto-Oncogene Proteins B-raf*): Proteínas Proto-Oncogênicas B-raf

SC: subcutâneo

SSJ: Síndrome de Steven-Johnson

TKI (do inglês, *Tyrosine Kinase Inhibitors*): Inibidores de Tirosina Quinases

VEGFR (sigla do inglês: *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*): receptor de fator de crescimento vascular

VO: via oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia do câncer	1
1.2	Tratamentos anticâncer	4
1.3	Novos tratamentos anticâncer	9
1.4	O acesso à internet e as “fake news”	12
1.5	Informações sobre saúde e doença na internet	15
2	OBJETIVOS	18
3	METODOLOGIA	19
4	RESULTADOS.....	21
5	CONCLUSÃO	22
6	REFERÊNCIAS	24
	ANEXOS	40

Anexo 1 Manual de Cuidados Dermatológicos no Paciente Oncológico (versão profissional de saúde)

Anexo 2 Manual de Cuidados Dermatológicos no Paciente Oncológico (versão público leigo)

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do câncer

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é uma das principais causas de morte no mundo, tendo sido responsável por cerca de 10 milhões de mortes em 2020. E 1 em cada 5 pessoas irá desenvolver algum tipo de câncer ao longo da vida. Apesar dos dados alarmantes, 30 a 50% dos casos de câncer podem ser prevenidos através da implementação de estratégias de prevenção primária, evitando-se fatores de risco. Em 2020, os cânceres com maior mortalidade foram: pulmão (1,8 milhões de mortes), cólon e reto (935 mil mortes), fígado (830 mil mortes), estômago (769 mil mortes) e mama (685 mil mortes). (<http://bit.ly/4gDxMWO> - 27/12/2021)

No Brasil, de acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o triênio 2023-2025, são esperados 704 mil casos novos, sendo 70% deles nas regiões Sul e Sudeste, incluindo o câncer de pele não melanoma. Os dados das estimativas para 2023 (tabela 1) são apresentados segmentados por sexo, sendo os tumores mais frequentes na população masculina, em ordem decrescente: próstata; cólon e reto; traqueia, brônquio e pulmão; estômago; cavidade oral; esôfago, bexiga, laringe, linfoma não-Hodgkin e fígado. E na população feminina, os mais frequentes: mama; cólon e reto; colo do útero; traqueia, brônquio e pulmão; tireoide; estômago; corpo do útero; ovário; pâncreas e linfoma não- Hodgkin, conforme tabelas 1 e 2, respectivamente. (Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estatísticas de câncer. Disponível em: <https://bit.ly/3DBU10J> - 09/06/2024)

LOCALIZAÇÃO							
PRIMÁRIA	CASOS	%	HOMENS	MULHERES	LOCALIZAÇÃO	CASOS	%
					PRIMÁRIA	S	
Próstata	2760	26,5			Mama feminina	2410	22,4
Estômago	1200	11,5			Colo do útero	1980	18,4
Traqueia, brônquio e pulmão	880	8,5			Cólon e reto	740	6,9
Cólon e reto	690	6,6			Traqueia, brônquio e pulmão	650	6,0
Cavidade oral	440	4,2			Estômago	630	5,9
Leucemias	440	4,2			Leucemias	350	3,3
Fígado	430	4,1			Ovário	340	3,2
Sistema nervoso central	320	3,1			Fígado	320	3,0
Esôfago	270	2,6			Glândula tireoide	320	3,0
Laringe	260	2,5			Sistema nervoso central	270	2,5

Tabela 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma (números arredondados para múltiplos de 10) - fonte: Ministério da Saúde; INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil.

Ainda não é certo de que modo a pandemia de covid-19 afetará o impacto dos casos de câncer, de modo que para o triênio 2023 a 2025, as estimativas se basearam nas tendências de incidência e mortalidade de anos anteriores. Atrasos importantes no diagnóstico de câncer foram relatados em diversos países. (Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. INCA, 2022. Disponível em: <https://bit.ly/3W3SCXh>)

Em relação à mortalidade por câncer no Brasil, nos homens os tumores de traqueia, brônquios e pulmões são os que mais matam seguidos pelos tumores de próstata, cólon e reto e estômago. Nas mulheres, o câncer de mama é o mais fatal, seguido pelos tumores de traqueia, brônquios e pulmões, cólon e reto e colo do útero (tabelas 2 e 3). (INCA). Estatísticas de câncer. Disponível em:

<https://bit.ly/3DBU10J>)

MORTALIDADE CONFORME A LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA DO TUMOR E SEXO

Em homens, Brasil, 2021

Localização Primária	Óbitos	%
Próstata	16.300	13,5
Traqueia, Brônquios e Pulmões	15.987	13,2
Cólon e Reto	10.662	8,8
Estômago	9.007	7,5
Esôfago	6.612	5,5
Fígado e Vias biliares intrahepáticas	6.061	5,0
Pâncreas	5.949	4,9
Cavidade oral	4.878	4,0
Sistema Nervoso Central	4.787	4,0
Laringe	3.957	3,3
Todas as neoplasias	120.784	100,0

Tabela 2. Taxa de mortalidade por câncer em homens no Brasil, conforme a localização primária do tumor. Fonte: [Estatísticas de câncer — Instituto Nacional de Câncer - INCA \(www.gov.br\)](#)

Em mulheres, Brasil, 2021

Localização Primária	Óbitos	%
Mama	18.139	16,4
Traqueia, Brônquios e Pulmões	12.977	11,7
Cólon e Reto	10.598	9,6
Colo do útero	6.606	6,0
Pâncreas	6.022	5,4
Estômago	5.252	4,7
Sistema Nervoso Central	4.567	4,1
Fígado e Vias biliares intrahepáticas	4.535	4,1
Ovário	4.037	3,6
Leucemias	3.123	2,8
Todas neoplasias	110.910	100,0

Fonte:

- MS / SVS / DASIS / CGIAE / Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM.
- MS / INCA / Coordenação de Prevenção e Vigilância / Divisão de Vigilância e Análise de Situação.

Tabela 3. Taxa de mortalidade por câncer em mulheres no Brasil, conforme a localização primária do tumor. Fonte: [Estatísticas de câncer — Instituto Nacional de Câncer - INCA \(www.gov.br\)](#)

1.2 Tratamentos anticâncer e seus efeitos

O tratamento de primeira escolha para a maior parte desses tumores, em especial os tumores não hematológicos, envolve um procedimento cirúrgico e/ ou radioterápico que a depender do estadiamento tumoral, poderá ser complementado com outros tratamentos sistêmicos, como quimioterapia, hormonioterapia, imunoterapia e terapia alvo. (NCCN Guidelines. Treatment by cancer type. Disponível em: <https://bit.ly/4hhOX0n>)

Relatos de mais de 2600 anos contam sobre o uso de armas químicas quando, na Guerra do Peloponeso, espartanos criaram uma nuvem venenosa através da combustão de enxofre e resina de madeira (ou piche) para sufocar seus inimigos atenienses. Apesar dos esforços contrários ao longo dos anos, armas químicas continuaram sendo utilizadas em outras guerras. A observação dos efeitos de tais armas sobre suas vítimas permitiu, contudo, o desenvolvimento de estudos em busca de possíveis efeitos terapêuticos. Em dezembro de 1942, um paciente à beira da morte por sufocamento, decorrente de um linfossarcoma resistente ao tratamento radioterápico que comprimia sua traqueia, foi tratado experimentalmente com 10 doses de 0,1 a 1,0 mg/kg de mostarda nitrogenada endovenosa. Para espanto, o tumor desapareceu e nascia assim, de forma secreta até 1946, a base para estudos de novas terapias anticâncer, no caso a quimioterapia. (HIRSCH, 2006)

Os agentes citotóxicos são a classe mais antiga de drogas quimioterápicas. Sua ação final ocorre através da interrupção da replicação do DNA celular em células com alto índice mitótico. Por não terem ação seletiva, ou seja, agirem tanto sobre células tumorais quanto em células normais em multiplicação, sua toxicidade incide principalmente sobre tecidos que se multiplicam em maior velocidade, como medula óssea, pele e epitélio intestinal. Os efeitos colaterais resultantes dessa ação se traduzem por: supressão de medula óssea, náusea, vômitos, diarreia e alopecia, tendo este último se tornado o principal marcador na população leiga dos efeitos adversos do uso de quimioterápicos citotóxicos tradicionais. (REYES-HABITO, 2014).

A alopecia induzida pela quimioterapia geralmente se inicia após 2 a 4 semanas do início do tratamento quimioterápico. Como 85-90% dos folículos do couro cabeludo encontram-se em fase anágena (de crescimento), acabam por sofrer também a ação dos quimioterápicos que atuam sobre células em fase de rápida divisão celular. O uso de Minoxidil tópico ao longo da quimioterapia e após o término do tratamento pode acelerar o crescimento do cabelo, mas não evitá-lo. Por outro lado, o resfriamento do couro cabeludo, através da utilização de toucas térmicas, causa vasoconstrição, diminuindo a atividade metabólica do folículo e, conseqüentemente diminui a captação da droga no couro cabeludo e reduz a perda de fios. Este recurso foi estudado em pacientes com câncer de mama

não metastático em quimioterapia com antraciclina e taxanos. Os efeitos colaterais mais comuns foram dor de cabeça e sensação de frio, com intensidade leve a moderada. Por muito tempo, questionou-se se o resfriamento não poderia aumentar o risco de metástases no couro cabeludo, o que foi rebatido. Contudo, ainda se questiona se o frio proporcionado pelo equipamento não protegeria células tumorais circulantes eventualmente presentes no couro cabeludo e aumentaria o risco de metástases sistêmicas a longo prazo, especialmente em tumores avançados. (REYES-HABITO, 2014; BAJPAI, 2020; KINOSHITA, 2019)



Figura 1. Equipamento para resfriamento do couro cabeludo. Fonte: [Paxman - Touca Inglesa](#)

O surgimento da síndrome mão-pé ou eritrodisestesia palmo-plantar, quadro caracterizado por dor, eritema e às vezes até formigamento, mais comumente observado com infusão em bólus de 5-Fluorouracil (5-FU) ou fluoropimidinas orais como Capecitabina, pode ser tratado ou aliviado com corticoides tópicos de alta potência, associado a agentes queratolíticos (ureia) e analgésicos. (CURY-MARTINS, 2020; REYES-HABITO, 2014)

A quimioterapia citotóxica tem sido o tratamento padrão para pacientes com câncer até décadas recentes, o advento de novos agentes terapêuticos revolucionou a gestão do paciente. A terapia hormonal, a imunoterapia e as novas terapias alvo, por sua vez, levam a uma gama de efeitos adversos resultantes da ação da própria droga sobre sua molécula efetora ou receptor, bem como reações de hipersensibilidade. Tais efeitos adversos são comumente observados na pele, nos seus anexos e nas mucosas. Ao mirar caminhos complexos de sinalização intracelular envolvidos nos processos de carcinogênese e perpetuação tumoral, esses agentes promoveram melhora acentuada da sobrevida dos

pacientes, com menor incidência de efeitos adversos sistêmicos. Por outro lado, estas novas terapias foram responsáveis pelo aparecimento de um novo conjunto de efeitos colaterais dermatológicos cuja prevenção e tratamento adequados são essenciais tanto para a melhora da qualidade de vida quanto para se evitar modificações desnecessárias de doses de medicamentos que podem afetar o desfecho do tratamento. (ROSEN2013, REYES-HABITO & ROH2014)

Alterações de pigmentação da pele podem ser tratadas através do uso de protetor solar e agentes clareadores. As reações de hipersensibilidade mediadas por imunoglobulina E podem ser prevenidas através de teste intradérmico, bem como através do uso de anti-histamínicos e corticosteróides antes da infusão do quimioterápico. A erupção máculo-papular pode ser controlada através de corticosteróides tópicos ou sistêmicos, em caso de quadros mais extensos (CURY-MARTINS, 2020; SANTOSH, 2022; REYES-HABITO, 2014).

Outro tratamento anticâncer que pode causar alopecia é a radioterapia. Neste caso, contudo, a alopecia é restrita à área tratada e ocorre por dano às células foliculares com alta atividade mitótica. A queda se inicia após 2 a 4 semanas da primeira sessão radioterápica e o pelo volta a aparecer depois de 3 a 6 meses do término do tratamento. Ao retornar, é normal que o cabelo (ou pelo) apresente textura ou coloração diferentes da original e, em casos de doses elevadas de radioterapia, pode ocorrer da alopecia ser permanente. (National Cancer Institute. Radiation Therapy and You: Support for People With Cancer. Disponível em: <https://bit.ly/3ZSGI92>)

A terapia alvo inibe moléculas específicas envolvidas no crescimento tumoral, sendo portanto, mais eficaz e menos prejudicial às células normais desprovidas de tais mecanismos moleculares presentes ou exacerbados. Entretanto, muitos desses alvos estão também presentes na pele, como o receptor de fator de crescimento endotelial (EGFR, sigla do inglês: *Epidermal Growth Factor Receptor*) e o receptor de fator de crescimento vascular (VEGFR, sigla do inglês: *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*), o que torna os efeitos adversos cutâneos relativamente comuns.

Estudo realizado por Rosen *et al* em 2013 buscou avaliar o impacto dos efeitos adversos de terapia alvo *versus* efeitos adversos de terapia convencional na qualidade de vida dos pacientes. Os resultados mostraram que os pacientes em terapias alvo apresentam um

número significativamente maior de efeitos adversos dermatológicos quando comparados aos pacientes em terapia convencional ($p < 0,001$), o que é explicado pelo maior número de alvos comuns na pele e nos tumores e que acabam sendo afetados pelas terapias alvo. Dentre os efeitos adversos observados e as variáveis estudadas, erupção papulopustular e prurido foram os que pontuaram nas 3 variáveis estudadas quanto ao impacto na qualidade de vida: sintomas, emoções e função. Noventa e nove por cento dos casos de erupção papulopustular e 85,3% dos casos de prurido ocorreram em pacientes sob terapia alvo. (ROSEN, 2013)

A tabela 4 resume os principais efeitos adversos associados aos tratamentos oncológicos empregados e seu manejo.

Tratamento oncológico	Mecanismo de ação	Mecanismo de ação	Quando ocorre?	Conduta no efeito adverso
Quimioterapia clássica (citotóxicos): • Antimetabólitos (capecitabina, fludarabina, cladribina, gemcitabina, 5-fluoracil) • Agentes alquilantes (ciclofosfamida, platinas) • Inibidores da topoisomerase (irinotecan, topotecan, etoposide) • Antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina) • Bleomicina • Agentes anti-microtúbulos (taxanos e vinca-alcalóides)	Interrupção da replicação do DNA em células com alto índice mitótico	• Tricodinia (dor no couro cabeludo) • Alopecia (queda dos fios em qualquer área do corpo)	• 2 – 3 semanas após o início do tratamento	• Equipamentos para resfriamento do couro cabeludo • Minoxidil 2-5% tópico (acelera crescimento) • Bimatoprost tópica (cílios) • Evitar procedimentos químicos que possam causar algum tipo de irritação ao couro cabeludo
		• Hiperpigmentação: difusa, palmo-plantar, hiperlinearidade palmar, flexuras mucosas)		• Fotoproteção • Agentes clareadores
		• Unhas: alteração de coloração, onicólise, paroníquia		• Cuidados gerais: diminuir contato com água, usar luvas de algodão sob luvas de plástico ou borracha se for fazer algum trabalho com água; hidratação; manter unhas curtas • Paroníquia: corticóide tópico (antibioticoterapia guiada por cultura na suspeita de infecção secundária) • Coloração esverdeada: colírio de tobramicina ou ciprofloxacina
		• Síndrome mão-pé (eritrodismestesia palmo-plantar)		• Resfriamento local durante a infusão • Anti-inflamatórios não-esteroidais • Luvas e meias • Emolientes à base de ureia • Tratamento: corticoides tópicos de alta potência; avaliar necessidade de redução de dose ou interrupção de tratamento
Radioterapia	Destruição e inibição da multiplicação de células, afetando células neoplásicas e células saudáveis próximas	• Pele mais sensível e ressecada • Textura mais espessa • Hiperpigmentação • Aumento da sensibilidade à radiação solar • Eritema • Prurido	• 2-4 semanas após o início do tratamento	• Melhora espontânea algumas semanas após o fim do tratamento • Algumas alterações podem ser persistentes na área irradiada: pele mais sensível e ressecada, com textura mais espessa e, por vezes, hiperpigmentada. • Não exfoliar, evitar friccionar a pele

				● Evitar contato direto da pele com extremos de temperatura ● Não colocar adesivos na área irradiada ● Higienização suave ● Evitar tecidos sintéticos e roupas justas em contato com a área irradiada ● Utilizar umidificadores de ambiente ou toalha úmida para umidificar o ar - Considerar uso profilático de corticoide tópico (mometasona) ou sulfadiazina de prata
Terapia alvo: ● Inibidores EGFR: anticorpos monoclonais (cetuximab e panitumumab); TKI específico para EGFR (erlotinib e gefitinib); inibidores multiquinase não-específicos (vandetanib)		● Erupção pápulo-pustular	● Início nas primeiras 2 semanas	● Prevenção: fotoproteção e antibioticoterapia sistêmica nas primeiras 6-8 semanas (tetraciclina) ● Corticoide tópico de baixa potência ● Antibioticoterapia sistêmica (tetraciclina) ● Isotretinoína sistêmica em baixas doses
		● Xerose		● Banho rápido, emolientes, syndets
		● Paroníquia ● Granuloma piogênico		● Corticoide tópico ● Antibiótico sistêmico (tetraciclina)
		● Fissuras		● Proteção com curativos (hidrocoloides, biológicos, cola de cianoacrilato) ● Cremes de barreira (petrolato, óxido de zinco)
● Agentes anti-angiogênicos inibidores do KIT e BCR-ABL: Imatinib, nilotinib, dasatinib; inibidores seletivos do VEGFR (bevacizumab e ranibizumab); inibidores multiquinase não-seletivos (sorafenibe, pazopanibe, sunitinibe)		● Alterações foliculares		● Alopecia não-cicatricial: Minoxidil tópico ● Alopecia inflamatória e cicatricial: corticoide tópico ● Tricomegalia: corte ● Hipertricose: laser
		● Exantema		● Anti-histamínicos orais ● Corticoides tópicos ● Cursos breves de corticoide sistêmico
		● Hipopigmentação		● Resolução espontânea
		● Síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar)		● Resfriamento local durante a infusão ● Anti-inflamatórios não-esteroidais ● Luvas e meias ● Emolientes a base de ureia ● Tratamento: corticoides tópicos de alta potência; avaliar necessidade de redução de dose ou interrupção de tratamento
		● Exantema		● Anti-histamínicos orais ● Corticoides tópicos ● Cursos breves de corticoide sistêmico
● Inibidores da RAF: Vemurafenibe e dabrafenibe		● Fotossensibilidade (principalmente por vemurafenib, induzido por UVA)		● Fotoproteção ● Corticoides tópicos ● Cursos breves de corticoide sistêmico

		• Queratose pilar • Dermatite seborreica • Síndrome mão-pé • Queratoacantomas e carcinoma espinocelular • Verrugas e queratoses verrucosas		• Queratolíticos e emolientes • Corticoide tópico • Ver acima (agentes anti-angiogênicos) • Poucas lesões: cirurgia • Múltiplas lesões: 5-FU, retinoides sistêmicos, terapia fotodinâmica • Cirurgia • Tópicos: qu eratolíticos, 5-FU, imiquimod • Ver inibidores EGFR • Anti-histamínicos orais • Corticoides tópicos • Cursos breves de corticoide sistêmico • Antissépticos orais • Corticoides tópicos • Anestésicos tópicos
• Inibidores da MEK: Cobimetinibe, trametinibe, selumetinibe		• Erupção pápulo-pustular • Xerose • Paroníquia • Exantema		
• Inibidores da mTOR: Rapamicina, everolimus, Sirolimus		• Estomatite		

Tabela 4. Abordagem e manejo das erupções cutâneas associadas aos tratamentos oncológicos. Adaptado de: Cury-Martins J, Eris APM, Abdalla CMZ, Silva GB, Moura VPT, Sanches JA. Management of dermatologic adverse events from cancer therapies: recommendations of an expert panel. An Bras Dermatol. 2020 Mar-Apr;95(2):221-237. doi: 10.1016/j.abd.2020.01.001. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32165025; PMCID: PMC7175407. National Cancer Institute (NCI). Radiation Therapy and You: Support for people with cancer. Disponível em: <https://bit.ly/3ZSGl92>.

1.3 Novos tratamentos anticâncer

Nos últimos vinte anos o desenvolvimento da ciência básica e estudos clínicos possibilitaram o surgimento de novas terapias anticâncer que estimulam o sistema imunológico do paciente a reagir contra as células neoplásicas. Ao contrário da quimioterapia clássica que age em várias etapas da divisão celular, como formação e função do DNA ou mitose; a imunoterapia representada pelos anticorpos bi-específicos (*bispecific antibodies-BABs*), receptores quiméricos de antígenos de células T (CAR-T cell) e inibidores de *checkpoints*, atacam as células neoplásicas através da ativação do sistema imunológico e/ou redução de seu limiar de tolerância, ou seja, através de indução de inflamação. (KROSHINSKY, 2017)

Dentre os anticorpos monoclonais voltados aos correceptores inibitórios e envolvidos na modulação da sinapse imune aprovados no Brasil, incluem-se: agente *anti-cytotoxic T-*

lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4), ipilimumabe; agentes *anti-programmed cell death receptor-1* (PD-1), nivolumabe, pembrolizumabe e cemiplimabe; e agentes *anti-programmed death ligand-1* (PD-L1), atezolizumabe, durvalumabe e avelumabe. Essas moléculas têm lugar no tratamento de pacientes com melanoma e outros tumores cutâneos, assim como em casos selecionados de câncer de pulmão, rim, bexiga, cabeça e pescoço, mama, esôfago, neoplasias hematológicas, entre outros. Além da ampliação no número de indicações, o uso clínico desses anticorpos monoclonais não mais se limita a pacientes com doença avançada/metastática, e aprovações para o tratamento adjuvante de doenças selecionadas já começam a permear a prática clínica da oncologia. Além de taxas de resposta variando de 10% a mais de 50% em diferentes cenários, esses tratamentos podem proporcionar respostas duradouras e benefício em longo prazo. Os efeitos adversos relacionados aos imunoterápicos podem ocorrer em qualquer momento do tratamento e mesmo após seu término, com intensidades variadas, a depender do tipo de anticorpo monoclonal empregado, se em monoterapia ou terapia combinada, do tipo de neoplasia e de fatores intrínsecos ao paciente. Dentre os efeitos adversos, os mais comumente observados são: fadiga (18,26%), prurido (10,61%) e diarreia (9,47%). A tabela 6 resume o tratamento do *rash* maculopapular que pode ocorrer durante a imunoterapia. As evidências existentes até o momento sugerem que os correceptores imunes causem uma alteração na homeostase imunológica e nos mecanismos de autotolerância resultando em: exacerbação de uma condição autoimune subclínica, elevação de autoanticorpos pré-existentes, desencadeamento de uma nova condição inflamatória ou imunomediada resultante da ativação aberrante de linfócitos autorreativos ou ainda indução de desbalanço nos níveis locais e circulantes de citocinas fisiológicas, levando a um estado inflamatório e autorreativo; surgimento de respostas citotóxicas mediadas pelos próprios anticorpos monoclonais a partir da interação com seus receptores alvo. Do ponto de vista dermatológico, os efeitos adversos são mais observados em pacientes tratados com agentes anti-CTLA-4 e imunoterapia combinada, tem intensidade leve a moderada não requerendo interrupção do tratamento e podem, em sua maioria, ser tratados com corticoterapia tópica, emolientes e anti-histamínicos sistêmicos. As manifestações dermatológicas se iniciam dentro de 2 a 5 semanas após o início do tratamento e mais comumente se apresentam sob a forma de: prurido, xerose, erupções maculopapulares ou psoriasiformes. Dermatoses liquenoides, penfigoide bolhoso e alterações de pigmentação, por sua vez, tendem a apresentar-se mais tardiamente. Apesar de mais raros, casos graves de

necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson também podem ocorrer, requerendo internação hospitalar, terapia endovenosa com corticoide ou imunoglobulina e suspensão permanente da imunoterapia (tabela 5). (WAINSTEIN, 2017; NCCN- Management of immune checkpoint inhibitor related toxicities; SCHNEIDER, 2021)

Manejo de erupção cutânea maculopapular e/ou prurido				
Grau*	Manejo	Tratamento tópico	Tratamento sistêmico	Observações
1(<10%SC) ou 2 (10-30% SC) tolerável	Ambulatorial. Prosseguir tratamento com imunoterápico.	Corticoide de baixa a média potência 2x/dia. (mometasona, desonida)	Anti-histamínico VO (se prurido associado).	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas. Se piora/persistência, escalar tratamento e considerar suspender/adiar aplicação.
2 (intolerável) 10-30% SC	Ambulatorial. Considerar suspender/adiar aplicação. Considerar biópsia cutânea. Considerar interconsulta.	Corticoide média/alta potência 2x/dia. (betametasona creme 0,1%, valerato).	Anti-histamínico VO (se prurido associado). Considerar agonistas dos receptores GABA (pregabalina, gabapentina) (se prurido associado). Prednisona 0,5 -1,0 mg/kg/dia (ou equivalente).	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias. Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa. Se piora/persistência ou se recorrente, escalar tratamento.
3 >30% SC	Hospitalar. Suspender/adiar aplicação. Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas.	Corticoide alta potência 2x/dia (betametasona, dipropionato)	Anti-histamínico VO. Considerar agonistas dos receptores GABA (pregabalina, gabapentina), ou antagonista do receptor de NK-1, aprepitanto (se prurido associado). Metilprednisolona EV 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente) ou Prednisona 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses. Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa. Considerar suspensão definitiva se recorrente.
4 (Pápulas e/ou pústulas, NET, SSJ)	Hospitalar Suspender imunoterápico Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas	Medidas de suporte e reestabelecimento de barreira cutânea.	Considerar suporte intensivo. Metilprednisolona EV 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar agonistas dos receptores GABA (pregabalina, gabapentina), ou o antagonista do receptor de NK-1, aprepitanto (se prurido associado). Antibioticoterapia empírica.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses. Suspensão definitiva da imunoterapia.

*Conforme CTCAE v4/Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais e recomendar cuidados básicos de hidratação e de fotoproteção.

SC: superfície corpórea; NET: necrose epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson.

Tabela 5. Abordagem e manejo das erupções cutâneas (*rash* e prurido) associadas à imunoterapia. Retirado de: Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. Wainstein AJ, Calabrich A, Melo AC, Buzaid AC, Katz A, Anjos CA, et al. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. Braz J Oncol. 2017;13:1-15

Apesar da melhora do desfecho observada em estudos clínicos, o uso dessas novas drogas trouxe consigo o surgimento de novos efeitos colaterais. A fisiopatologia desses efeitos, bem como a identificação de pacientes em risco devem ser mais bem estudados para a condução adequada de cada caso. (KROSHINSKY, 2017; CURY-MARTINS, 2020)

Muitos desses efeitos colaterais podem se manifestar dermatologicamente, como alguns acima citados; e por vezes resultando em redução ou descontinuação do tratamento, com estresse psicológico, alteração da auto-imagem corporal, redução de auto-estima e até impactando na qualidade de vida. Todos esses fatores juntos podem afetar negativamente a progressão do câncer e a sobrevivência dos pacientes. (CURY-MARTINS, 2020; RICHARD, 2018)

1.4 O acesso à internet e as “fake news”

Dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2019, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) revelaram que a população brasileira está cada vez mais conectada. De acordo com o levantamento, 82,7% dos domicílios nacionais possuem acesso à internet, um aumento de 3,6 pontos percentuais em relação a 2018. (Mais de 82% dos domicílios brasileiros têm acesso à internet. Disponível em: <http://bit.ly/4k26wm6>. Consulta em: 29/01/2022).

Pesquisa realizada em 2019 pelo Conselho Federal de Farmácia através do Instituto de Pesquisa Datafolha, com 2311 pessoas de todo o Brasil, revelou que 47% dos entrevistados se automedicavam pelo menos uma vez por mês, e 25% o faziam todo dia ou pelo menos uma vez por semana. O estudo detectou ainda uma modalidade diferente de automedicação, a partir de medicamentos prescritos: a pessoa passou pelo profissional da saúde, tem um diagnóstico, recebeu uma receita, mas não usa o medicamento conforme orientado, alterando a dose receitada. Esse comportamento foi relatado pela maioria dos entrevistados (57%), especialmente homens (60%) e jovens de 16 a 24 anos (69%). A principal alteração na posologia foi a redução da dose de pelo menos um dos medicamentos prescritos (37%). O principal motivo alegado foi a sensação de que “o medicamento fez mal” ou “a doença já estava controlada”. Para 17%, o motivo que justificou a atitude foi o custo do medicamento - “ele é muito caro”. Depois do médico, a internet e a bula são as principais fontes de informação para sanar dúvidas relacionadas ao uso de medicamentos. Ainda em relação ao uso de medicamentos sem prescrição, a frequência da automedicação é maior entre o público feminino. Mais da metade das entrevistadas (53%) informou utilizar medicamento por conta

própria, pelo menos uma vez ao mês. (Pesquisa aponta que 77% dos brasileiros têm o hábito de se automedicar. Disponível em: <https://bit.ly/4jXvP98>)

Uma outra pesquisa de 2019, com 2090 pessoas com mais de 16 anos, de 120 municípios brasileiros, incluindo todas as capitais, realizada pelo Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade, entidade de pesquisa e pós-graduação da área farmacêutica, revelou que por terem acesso à internet, as pessoas, principalmente os mais jovens, acabam pesquisando por sintomas e medicamentos que os amenizem. Foi constatado que 94,4% dos brasileiros buscam informações de saúde na internet. Ao contrário do que se podia esperar, de que tal atitude decorreria da falta de acesso ao médico, o levantamento revelou o oposto: 55% dos auto diagnósticos são feitos por indivíduos das classes A e B e, pelo menos 63,84% possuem ensino superior. A pesquisa conclui que atitudes como as relatadas podem mascarar e retardar o diagnóstico de alterações mais graves. Por fim, ressalta-se a importância de fontes confiáveis de informações, bem como a importância do *marketing* digital responsável, com função educativa na disseminação do conhecimento em saúde. (94,4% dos internautas brasileiros procuram informações de saúde na internet. Disponível em: <https://bit.ly/3RPhD61>)

O Brasil está no quarto lugar do ranking mundial de número de usuários de internet, com cerca de 120 milhões de pessoas conectadas, segundo relatório da Conferência das Nações Unidas sobre Comércio e Desenvolvimento. Na área de saúde, os itens mais pesquisados são alimentação (69,3%), sintomas (68,2%) e doenças (64,9%). Dados da pesquisa Health Report realizada pelo portal Minha Vida, maior site sobre saúde e bem-estar brasileiro, confirmam que a internet é considerada a principal fonte de informações dos brasileiros, sendo mais consultada que os próprios médicos. O estudo aponta que nove em cada dez mulheres de classe C, com idade entre 25 e 59 anos, buscam informações de saúde na internet antes ou após a consulta médica. Esse dado é extremamente relevante, já que essas mulheres são as responsáveis pelas decisões de compra nos lares brasileiros. Uma das tendências apresentadas pela pesquisa é a preocupação com o envelhecimento mais saudável e a mudança de hábitos para manter o corpo em forma e mais disposto. Durante as buscas pelo tema na internet, as mulheres costumam navegar por sites especializados (67,1%), blogs sobre saúde (53,6%), Facebook (46,0%) e buscadores on-line (43,9%). Os dados do Minha Vida mostram que 82,8% das entrevistadas buscam informações no momento da consulta médica,

sendo que 59,6% delas pesquisam antes e depois de conversar com o especialista. O estudo revela que a busca nas redes é uma forma de trazer dúvidas ao consultório e, também, entender melhor o diagnóstico após a visita ao médico. Outro ponto relevante é a diferença entre as mulheres e os homens entrevistados: elas costumam pesquisar os sintomas, tendo um perfil preventivo; e eles buscam as doenças, provavelmente após ter o diagnóstico. A jornada digital do paciente é uma etapa importante do processo de conscientização sobre uma condição de saúde e é essencial que os profissionais da área levem isso em consideração, principalmente atuando para reforçar os perigos do autodiagnóstico, caso a pessoa dispense a ajuda médica. (Nove em cada dez brasileiros buscam informações sobre saúde na internet. Disponível em: <https://bit.ly/43pFj6z>)

Se o desenvolvimento da imprensa escrita representou a primeira revolução da informação, atualmente vivemos sua segunda revolução, com a transformação digital moldando a forma como cidadãos se comunicam e interagem ao redor do mundo, permitindo o compartilhamento, o acesso e a criação de informação de forma geral e quase uniformemente democrática. As mídias sociais, porém, não são utilizadas apenas para compartilhamento de dados importantes e confiáveis, mas também de notícias falsas que geram desinformação e favorecem sentimentos de medo, ansiedade e incerteza numa escala nunca vista anteriormente. Isto se torna especialmente importante quando atinge questões relacionadas à saúde, já que a velocidade de disseminação da informação pode afetar diretamente de forma positiva ou negativa campanhas e programas de saúde pública. (PULIDO, 2020; PENNYCOOK, 2021)

No Brasil, a tentativa de normatizar o uso e o fluxo de informações na internet se deu através da implementação da lei 12.965/2014 (Marco Civil da Internet) e da lei 13.709/2018 (Lei Geral de Proteção de Dados – LGPD). O Marco Civil da Internet rege, segundo seu Artigo 1º: “Esta Lei estabelece princípios, garantias, direitos e deveres para o uso da internet no Brasil e determina as diretrizes para atuação da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios em relação à matéria” e garante “inviolabilidade da intimidade e da vida privada, sua proteção e indenização pelo dano material ou moral decorrente de sua violação; inviolabilidade e sigilo do fluxo de comunicações pela internet, salvo por ordem judicial” e garante a liberdade de expressão nos termos da Constituição Federal. A LGPD, por sua vez, estabelece o que são dados pessoais e explica que alguns deles estão sujeitos a cuidados ainda

mais específicos, como os dados pessoais sensíveis e dados pessoais sobre crianças e adolescentes; a LGPD tem como principal objetivo proteger os direitos fundamentais de liberdade e de privacidade e o livre desenvolvimento da personalidade da pessoa natural, independente da sede da organização que trata os dados se localizar no Brasil ou exterior. (Portal LGPD - Lei Geral de Proteção de Dados. Disponível em: <https://bit.ly/3YTMgeH>. Consulta em 06/02/2022).

Mas muito ainda se discute sobre como as informações devem ou são colocados, assim como quais são as garantias e confiabilidade destas informações e quais punições podem sofrer os geradores ou difusores de eventuais “fake news”.

1.5 Informações sobre saúde e doença na internet

Apesar de o médico ainda ser a fonte mais confiável de informações para o paciente, nem sempre é a mais acessível. Nesse contexto, a facilidade de acesso à internet permite a pacientes e familiares buscarem informações sobre a doença, sua evolução, opções de tratamento e efeitos colaterais, além de preparar o paciente para esclarecimento de dúvidas na própria consulta médica. Por outro lado, do ponto de vista médico, mais de 90% dos oncologistas americanos acreditam que os pacientes têm dificuldade de interpretar corretamente as informações obtidas na internet e, entre 44% dos oncologistas consultados, 38% às vezes; 5% na maioria das vezes e 1% sempre tinham dificuldade em discutir as informações da internet trazidas pelos pacientes. Para cada paciente seriam necessários 10 minutos a mais a cada consulta para que as informações fossem devidamente esclarecidas; porém, a agenda habitual não permite ao médico esse tempo extra para esclarecimento adequado de todos os questionamentos do paciente. Esse cenário evidencia a importância da internet como fonte de informação ao paciente com câncer. (CASTLETON, 2011; POLL-FRANSE, 2008)

De acordo com dados da literatura, dentre os pacientes com câncer de 4,8% a 77% buscam informações na internet. Indo de encontro aos dados observados na população geral, pacientes mais jovens, com maior escolaridade e melhor nível socioeconômico tendem a ser os que mais utilizam a internet. Estudo realizado por Castleton e colaboradores com 500

pacientes de 18 a 90 anos em tratamento contra câncer revelou que 80% deles tinham acesso à internet e 63% a utilizavam como fonte de informações sobre a doença. Desses, 13,3% tiveram suas decisões sobre o tratamento influenciadas ou modificadas e 11,4% dos pacientes escolheram ou modificaram sua opção de médico por conta de informações oriundas da internet. (CASTLETON, 2011)

Quando questionados, os pacientes relataram preferir buscar informações em sites confiáveis, como websites de hospitais e oncologistas. Contudo, quando questionados sobre quais seriam os sites procurados, a análise dos dados revelou que os sites mais visitados eram aqueles financiados e/ou criados pela indústria farmacêutica e que os indivíduos não tinham o hábito de checar a fonte nem a data das informações obtidas. Em relação à motivação e preferência por determinados sites, os pacientes relataram como pontos importantes: a linguagem amigável utilizada, o *design* do site e se ele havia sido indicado por seu oncologista ou algum outro membro da equipe de saúde envolvido em seu cuidado. (CASTLETON, 2011; LIEBL, 2015)

Desta forma, os centros de tratamento de oncologia precisam ser amplamente encorajados a desenvolver e melhorar continuamente suas fontes de informação e educação em saúde ao paciente, principalmente porque o oncologista ainda é visto como a fonte mais confiável e importante de informação. O conteúdo do site precisa ser desenvolvido de forma a facilitar seu encontro pelas ferramentas de busca da internet, sob este aspecto torna-se fundamental analisar quais são as palavras-chave mais procuradas pelos pacientes. Adicionalmente, a linguagem utilizada deve ser de fácil compreensão e o conteúdo escrito por autores confiáveis. Estas características possibilitam não só um aumento do número de visitas e consequente ampliação da visibilidade do site, como também contribuem para que o paciente permaneça mais tempo no mesmo site e busque nele mais conteúdo. Esse cenário evidencia a importância da internet como fonte de informação ao paciente com câncer. Pacientes que se informam melhor sobre sua doença, cooperam melhor com seu tratamento e colaboram para uma relação médico-paciente mais profícua. (CASTLETON, 2011; POLL-FRANSE, 2008; LIEBL, 2015)

O desenvolvimento de novas estratégias de tratamento dos efeitos adversos dermatológicos às terapias anticâncer, bem como a orientação do paciente sobre o que esperar de efeitos adversos, tanto sistêmicos quanto dermatológicos são essenciais para

minimizar o impacto negativo do tratamento. Para o paciente, muitas vezes perceber-se no controle de seus sintomas físicos e emocionais torna-se tão importante quanto o controle da própria doença, tornando possível a melhora da qualidade de vida e até mesmo os resultados do tratamento. (CASTLETON, 2011; POLL-FRANSE, 2008)

Assim, diante da alta conectividade da população, com muitas informações equivocadas, mas de rápida disseminação que podem impactar no tratamento oncológico, dado a busca por automedicação para minimizar efeitos adversos. E a importância da imagem corporal ligada nitidamente ao estado da pele dos pacientes, geram dúvidas que precisam ser esclarecidas de forma correta por uma fonte confiável. Um “câncer center”- como o A C Camargo-, não pode se privar das suas funções no cuidado individual de cada paciente, o que faz primorosamente, como também socialmente, no sentido de fornecer à sociedade informações atualizadas e pertinentes aos cuidados com a pele antes, durante e após o tratamento oncológico. Neste sentido, impulsionados pelas constantes dúvidas que os pacientes, em especial as mulheres, apresentam no dia a dia do consultório e nesta função comunitária do A C Camargo Cancer Center, surgiu a ideia de criar um manual de cuidados com a pele para pacientes oncológicos, para que sirva de instrumento de fácil acesso não somente aos pacientes, mas também para profissionais da saúde e como fonte altamente confiável.

2 OBJETIVO

Elaborar um manual de orientações de cuidados com a pele para pacientes em tratamento oncológico, que seja uma fonte confiável de informação tanto para pacientes e familiares quanto para os profissionais da saúde envolvidos no cuidado oncológico.

3 METODOLOGIA

Para confecção do manual de orientações de cuidados com a pele para pacientes oncológicos foi realizada uma revisão da literatura na base de dados PubMed, banco de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), além de dados de estudos apresentados nos principais congressos de oncologia (American Society of Clinical Oncology (ASCO) e European Society for Medical Oncology (ESMO)) até 2022, utilizando-se os descritores (MeSH terms): *skin, oncology, self esteem, adverse events, oncodermatology*.

Foi também realizado um levantamento sobre manuais e guias disponíveis publicamente a pacientes para manejo e cuidados com efeitos adversos de terapias oncológicas dos centros, institutos e sociedades de tratamento de câncer no mundo como:

ASCO, ESMO, National Cancer Institute (NCI), Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), MD Anderson Cancer Center (MDACC), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), British Columbia Cancer (BCCancer), Royal Marsden Hospital (RM Hospital), Instituto Gustave Roussy, Princess Margaret Cancer Centre, Istituto Europeo di Oncologia (IEO).

O manual foi estruturado da seguinte forma:

1. Introdução
2. Anatomia e fisiologia da pele
3. Tratamentos sistêmicos anticâncer: efeitos adversos dermatológicos e manejo
 - a. Quimioterapia clássica
 - b. Radioterapia
 - c. Hormonioterapia
 - d. Terapia alvo
 - e. Imunoterapia
4. Como nasce um cosmético: as determinações da ANVISA

5. Como entender um rótulo de cosmético
6. Fotoproteção
7. Dúvidas dermatológicas frequentes dos pacientes:
 - a. Meu cabelo vai cair? O que devo fazer?
 - b. Posso usar maquiagem e cosméticos?
 - c. No que preciso prestar atenção ao ler a embalagem de um cosmético?
 - d. O que posso e não posso (esmalte, cutícula, tintura de cabelos, cílios postiços, unhas artificiais) e por quê?
 - e. Posso tomar sol?
 - f. Posso fazer maquiagem definitiva e tatuagem?
 - g. Posso fazer depilação?
 - h. Procedimentos estéticos dermatológicos

4 RESULTADOS

No período de fevereiro de 2021 a fevereiro de 2023 foi realizada revisão da literatura na base de dados Pubmed e nos principais sites de centros de treinamento e informações oncológicas (*ASCO, ESMO, National Cancer Institute (NCI)*, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *MD Anderson Cancer Center (MDACC)*, *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)*, *British Columbia Cancer (BCCancer)*, *Royal Marsden Hospital (RM Hospital)*, Instituto Gustave Roussy, Princess Margaret Cancer Centre, *Istituto Europeo di Oncologia (IEO)*) em busca de informações relacionadas aos cuidados dermatológicos durante o tratamento oncológico e informações relativas a segurança de produtos cosméticos em pacientes oncológicos.

Para o manual foram utilizadas informações oriundas de 96 artigos científicos e 23 websites.

Devido à diferença de linguagem e abordagem necessárias aos diferentes públicos, foram criadas duas versões do manual: uma voltada ao profissional de saúde (manual 4.1) e outra para o público leigo (manual 4.2).

5 CONCLUSÃO

Apesar da melhora do desfecho observada em estudos clínicos, o uso das novas terapias oncológicas trouxe consigo o surgimento de novos efeitos colaterais. A patofisiologia desses efeitos, bem como a identificação de pacientes em risco devem ser mais bem estudados para a condução adequada de cada caso. Muitos desses efeitos colaterais podem se manifestar dermatologicamente e por vezes resultar em interrupção, redução e até descontinuação do tratamento, além de trazerem estresse psicológico, alteração da autoimagem corporal, redução de autoestima e até impactarem na qualidade de vida. Todos esses fatores juntos podem afetar negativamente a progressão do câncer e a sobrevida dos pacientes.

A dermatologia se insere tanto para auxiliar no diagnóstico e manejo dos efeitos adversos dos tratamentos oncológicos, quanto para ajudar o paciente e profissionais de saúde a entenderem melhor os cuidados necessários para a pele durante e após o tratamento oncológico.

Apesar do aumento exponencial na incidência dos diversos tipos de câncer, há uma carência de informações disponíveis em língua portuguesa e de fácil acesso que orientem o paciente oncológico sobre os cuidados que deve tomar ao escolher um produto ou tratamento cosmético.

Desta forma, espera-se que este manual facilite o entendimento sobre como a pele funciona, quais são suas funções e de que forma o que aplicamos sobre ou dentro dela pode ou não exercer efeitos a longo prazo. Por isso, partimos da visão macro com a compreensão da estrutura da pele, para o micro, entendendo suas células e funções, bem como a interação que moléculas presentes em medicamentos ou produtos cosméticos podem ter com a pele. E terminamos com uma seção de respostas às perguntas mais frequentes relativas aos cuidados e procedimentos dermatológicos nos pacientes em tratamento oncológico. Para muitas dessas questões, a resposta não é um sim ou não absoluto, mas espera-se que o leitor utilize as informações fornecidas como ferramentas para a compreensão de quais efeitos aquilo pode ter sobre seu corpo para que, assim, ele possa melhor refletir e decidir como prosseguir com base nas particularidades de seu organismo e de seu tratamento.

Espera-se que este trabalho possa atuar como uma fonte de informações segura e confiável sobre cuidados dermatológicos para o paciente em tratamento anticâncer, sua família, bem como para a equipe multiprofissional de saúde envolvida, com o objetivo de tornar as orientações uniformes e evitar eventuais desvios de compreensão ao longo do tratamento. Que o paciente tenha em suas mãos um manual de informações sobre o que esperar de efeitos adversos relativos ao seu tratamento, com melhor controle sobre quando procurar o profissional de saúde para maiores esclarecimentos e que o profissional de saúde seja capaz de entender a anatomia e fisiologia da pele e compreender de que forma determinado tratamento resulta num efeito adverso dermatológico e a melhor conduta a ser tomada.

6 REFERÊNCIAS

1. Addor FAS, Barcaui CB, Gomes EE, Lupi O, Marçon CR, Miot HA. Sunscreen lotions in the dermatological prescription: review of concepts and controversies. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2022 Mar 1;97(2):204–22. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0365059621003111?token=03CCBDF31270794729900581C05EECE9AB8A6B7BD71AB7D1CD7F959AB1FD2C4E3070F0740738FC9A01BFFFF3DFABB8E0&originRegion=us-east-1&originCreation=20220408194140>
2. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-123 CAS No. Agent 0 B 0 B 0 B Group Volume Year [Internet]. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/ClassificationsAlphaOrder.pdf>
3. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–128 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet]. monographs.iarc.who.int. 2023. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>
4. Aglan MA, Mansour GN. Hair straightening products and the risk of occupational formaldehyde exposure in hairstylists. *Drug and Chemical Toxicology*. 2018 Sep 13;43(5):1–8.
5. Akhil Santhosh, Kumar A, Raja Pramanik, Ajay Gogia, Chandra Prakash Prasad, Gupta I, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled study of topical diclofenac in the prevention of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine (the D-TORCH study). *Trials*. 2022 May 19;23(1).
6. Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in

- Hair Loss: A Review. *Dermatology and therapy* [Internet]. 2019;9(1):51–70.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30547302>
7. American Cancer Society. Breast Cancer | Breast Cancer Information & Overview [Internet]. www.cancer.org. 2023. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer.html>
 8. American Cancer Society. How Radiation Therapy Is Used to Treat Cancer [Internet]. www.cancer.org. American Cancer Society; 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/radiation/basics.html>
 9. AMITAY-LAISH I, STEMMER SM, LACOUTURE ME. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib. *Dermatologic Therapy*. 2011 Jul;24(4):386–95.
 10. Austin E, Geisler AN, Nguyen J, Kohli I, Hamzavi I, Lim HW, et al. Visible light. Part I: Properties and cutaneous effects of visible light. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2021 May 1;84(5):1219–31. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(21\)00410-2/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(21)00410-2/fulltext)
 11. Bajpai J, Kagwade S, Chandrasekharan A, Dandekar S, Kanan S, Kembhavi Y, et al. “Randomised controlled trial of scalp cooling for the prevention of chemotherapy induced alopecia.” *The Breast* [Internet]. 2020 Feb;49:187–93. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375683/pdf/main.pdf>
 12. Baldo BA, Pham NH. Adverse reactions to targeted and non-targeted chemotherapeutic drugs with emphasis on hypersensitivity responses and the invasive metastatic switch. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2013 Sep 17;32(3-4):723–61.

13. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology*. 2012 May;30(3):257–62.
14. Barreto T, Weffort F, Frattini S, Pinto G, Damasco P, Melo D. Straight to the Point: What Do We Know So Far on Hair Straightening? *Skin Appendage Disorders*. 2021 Mar 30;7(4):1–7.
15. Bhangoo R, Cheng T, Petersen M, Thorpe C, DeWees T, Anderson J, et al. Radiation recall dermatitis: A review of the literature. *Seminars in Oncology*. 2022 Apr;49(2):152–9.
16. BIBLIOTECA DE COSMÉTICOS [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/cosmeticos>
17. Boyette-Davis JA, Cata JP, Driver LC, Novy DM, Bruel BM, Mooring DL, et al. Persistent chemoneuropathy in patients receiving the plant alkaloids paclitaxel and vincristine. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2012 Dec 11;71(3):619–26.
18. Brinton LA, Figueroa JD, Ansong D, Nyarko KM, Wiafe S, Yarney J, et al. Skin lighteners and hair relaxers as risk factors for breast cancer: results from the Ghana breast health study. *Carcinogenesis*. 2018 Jan 6;39(4):571–9.
19. Castleton K, Fong T, Wang-Gillam A, Waqar MA, Jeffe DB, Kehlenbrink L, et al. A survey of Internet utilization among patients with cancer. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2011 Aug 1;19(8):1183–90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20556435/>
20. Chakraborti A, Sahi PK. Vinblastine-induced Acral Hyperpigmentation. *Indian*

- Pediatrics. 2020 Jun;57(6):581–2.
21. Chambers ES, Vukmanovic-Stejić M. Skin barrier immunity and ageing. Immunology [Internet]. 2019 Dec 4;160(2):116–25. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imm.13152>
 22. Chemicals of Concern [Internet]. Safe Cosmetics. 2023. Disponível em:
<https://www.safecosmetics.org/chemicals/>
 23. Choi GS, Lee HS, Kim HK. A case of bortezomib (Velcade)–induced Stevens-Johnson syndrome confirmed by patch test. Asia Pacific Allergy. 2021;11(2).
 24. Coleman E, Olamiju B, Leventhal J. Potentially life-threatening severe cutaneous adverse reactions associated with tyrosine kinase inhibitors (Review). Oncology Reports. 2020 Dec 24;45(3):891–8.
 25. Cury-Martins J, Eris APM, Abdalla CMZ, Silva G de B, Moura VPT de, Sanches JA. Management of dermatologic adverse events from cancer therapies: recommendations of an expert panel. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2020 Mar;95(2):221–37.
 26. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. ImmunoTargets and Therapy. 2017 Aug;Volume 6(24):51–71.
 27. de Paula Corrêa M, Ceballos JC. Solar Ultraviolet Radiation Measurements in One of the Most Populous Cities of the World: Aspects Related to Skin Cancer Cases and Vitamin D Availability. Photochemistry and Photobiology. 2010 Mar;86(2):438–44.
 28. Dell’Acqua G, Richards A, Thornton MJ. The Potential Role of Nutraceuticals as an Adjuvant in Breast Cancer Patients to Prevent Hair Loss Induced by Endocrine Therapy. Nutrients. 2020 Nov 18;12(11):3537.

29. Dieckmann R, Boone I, Brockmann SO, Hammerl JA, Kolb-Mäurer A, Goebeler M, et al. The Risk of Bacterial Infection After Tattooing. *Deutsches Aerzteblatt Online* [Internet]. 2016 Oct 7;113(40). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290255/>
30. Donati A, Castro LGM. Efeitos colaterais cutâneos de quimioterapia com taxanos: O ponto de vista do dermatologista. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011 Aug;86(4):755–8.
31. Eguia B, Ruppert AM, Fillon J, Lavolé A, Gounant V, Epaud C, et al. Skin Toxicities Compromise Prolonged Pemetrexed Treatment. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2011 Dec [cited 2019 Jul 23];6(12):2083–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086415317342>
32. Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, Lacouture ME, Kiuru M. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2020 Oct;83(4):1130–43. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7492441/>
33. Emvalomati A, Ofliou V, Papageorgiou C, Kemanetzi C, Giannouli M, Evangelia Kalloniati, et al. Narrative Review of Drug-Associated Nail Toxicities in Oncologic Patients. *Dermatology practical & conceptual*. 2023 Jan 31;13(1):e2023064–4.
34. Estatísticas de câncer [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/>
35. Even-Or E, Altman Kohl S, Zaidman I, Stepensky P, Molho-Pessach V. Skin toxicity following treosulfan-thiotepa-fludarabine-based conditioning regimen in non-malignant pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2019 Dec 15;24(1).

36. Geisler AN, Austin E, Nguyen J, Hamzavi I, Jagdeo J, Lim HW. Visible light. Part II: Photoprotection against visible and ultraviolet light. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021 May;84(5):1233–44.
37. Ginex P, Backler C, Croson E, Horrell L, Moriarty K, Maloney C, et al. Radiodermatitis in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology Nursing Forum*. 2020 Nov 1;47(6):E225–36.
38. Gosselin T, Ginex P, Backler C, Bruce S, Hutton A, Marquez C, et al. ONS Guidelines™ for Cancer Treatment–Related Radiodermatitis. *Oncology Nursing Forum*. 2020 Nov 1;47(6):654–70.
39. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer [Internet]. www.nccn.org. 2022. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
40. Hair, Skin, and Nail Problems | Cancer-related Side Effects [Internet]. www.cancer.org. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/hair-skin-nails.html>
41. Hamaguchi Y. Drug-induced scleroderma-like lesion. *Allergology International*. 2021 Aug;71(2).
42. Haydock MM, Sigdel S, Pacioles T. Gemcitabine-induced skin necrosis. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2018 Jan;6:2050313X1880926.
43. Haynes J, Jackson M, Smugar SS. Increased risk of severe cutaneous adverse reactions when cladribine is used together with other medications with a propensity for skin reactions. *Leukemia & Lymphoma*. 2022 Jul 28;63(12):1–10.
44. Hirsch J. An Anniversary for Cancer Chemotherapy. *JAMA*. 2006 Sep 27;296(12):1518.
45. Hogeling M, Howard J, Kanigsberg N, Finkelstein H. Onycholysis Associated with

- Capecitabine in Patients with Breast Cancer. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2008 Mar;12(2):93–5.
46. Høgsberg T, Loeschner K, Löff D, Serup J. Tattoo inks in general usage contain nanoparticles. *British Journal of Dermatology*. 2011 Nov 24;165(6):1210–8.
 47. Hoy SM. Elacestrant: First Approval. *Drugs*. 2023 Apr 1;83(6):555–61.
 48. IARC’s Mission: Cancer research for cancer prevention – IARC [Internet].
www.iarc.who.int. Disponible em: <https://www.iarc.who.int/about-iarc-mission/>
 49. Isedeh P, Osterwalder U, Lim HW. Teaspoon rule revisited: proper amount of sunscreen application. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2013 Jan 2;29(1):55–6.
 50. Khavkin J, Ellis DAF. Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* [Internet]. 2011 May;19(2):229–34. Disponible em: [https://www.facialplastic.theclinics.com/article/S1064-7406\(11\)00004-6/abstract](https://www.facialplastic.theclinics.com/article/S1064-7406(11)00004-6/abstract)
 51. Khunger N, Molpariya A, Khunger A. Complications of tattoos and tattoo removal: Stop and think before you ink. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* [Internet]. 2015;8(1):30. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411590/>
 52. Kinoshita T, Nakayama T, Fukuma E, Inokuchi M, Ishiguro H, Ogo E, et al. Efficacy of Scalp Cooling in Preventing and Recovering From Chemotherapy-Induced Alopecia in Breast Cancer Patients: The HOPE Study. *Frontiers in Oncology*. 2019 Aug 6;9.
 53. Kluger N, Koljonen V. Tattoos, inks, and cancer. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2012 Apr 1;13(4):e161–8. Disponible em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204511703400>
 54. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Japanese Journal of*

- Clinical Oncology [Internet]. 2016 Jan 29;46(4):291–8. Disponível em: <https://academic.oup.com/jjco/article/46/4/291/2384961>
55. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Critical Care*. 2017 Apr 14;21(1).
 56. Kwakman JJM, Elshot YS, Punt CJA, Koopman M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncology Reviews* [Internet]. 2020 May 13;14(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232019/>
 57. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2018 Oct 30;19(S1):31–9.
 58. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 2;373(1):23–34.
 59. Laux P, Tralau T, Tentschert J, Blume A, Dahouk SA, Bäuml W, et al. A medical-toxicological view of tattooing. *The Lancet* [Internet]. 2016 Jan;387(10016):395–402. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(15\)60215-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(15)60215-X.pdf)
 60. Liebl P, Eckart Seilacher, Marie Jolin Koester, Stellamanns J, Zell J, Hübner J. What Cancer Patients Find in the Internet: The Visibility of Evidence-Based Patient Information - Analysis of Information on German Websites. *Oncol Res Treat*. 2015 Jan 1;38(5):212–8.
 61. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*.

- 2015 Feb;72(2):203–18.
62. Madison KC. Barrier Function of the Skin: “La Raison d’Être” of the Epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003 Aug;121(2):231–41.
 63. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014 Jul;58(5):411–33.
 64. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity Reactions Associated with Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review. *Metal-Based Drugs*. 2010 Sep 20;2010:1–11.
 65. Marco Civil da Internet [Internet]. Tribunal de Justiça do Distrito Federal e dos Territórios. Disponível em:
<https://www.tjdft.jus.br/institucional/imprensa/campanhas-e-produtos/direito-facil/edicao-semanal/marco-civil-da-internet>
 66. Mehta H, Goulet PO, Nguyen V, Pérez G, Koenig M, Jean-Luc Senécal, et al. Topoisomerase I peptide-loaded dendritic cells induce autoantibody response as well as skin and lung fibrosis. *Autoimmunity*. 2016 Nov 3;49(8):503–13.
 67. Mehta H, Shunya Mashiko, Goulet PO, Desjardins J, Pérez G, Koenig M, et al. Dabigatran aggravates topoisomerase I peptide-loaded dendritic cells-induced lung and skin fibrosis. *PubMed*. 2017 Feb 24;35 Suppl 106(4):35–9.
 68. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer [Internet]. 2022. Disponível em:
<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>

69. Ministério da Saúde -MS Agência Nacional de Vigilância Sanitária -ANVISA. RDC 752 [Internet]. 2022 Sep. Disponível em:
https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5738443/RDC_752_2022_.pdf/66ee0d82-4641-441b-b807-109106495027
70. Muñoz-Ortiz J, Gómez-López MT, Echeverry-Hernández P, Ramos-Santodomingo MF, de-la-Torre A. Dermatological and Ophthalmological Inflammatory, Infectious, and Tumoral Tattoo-Related Reactions: A Systematic Review. The Permanente Journal [Internet]. 2021 May 26 [cited 2023 Mar 28];25:20.225. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8817925/>
71. Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2019 Apr 12;20(8):1811. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6515324/>
72. Nho SW, Kim S -J., Kweon O, Howard PC, Moon MS, Sadrieh NK, et al. Microbiological survey of commercial tattoo and permanent makeup inks available in the United States. Journal of Applied Microbiology. 2018 Mar 12;124(5):1294–302.
73. Ni C, Fang J, Qian H, Xu Q, Shen F. Liposomal doxorubicin-related palmar–plantar erythrodysesthesia (hand–foot syndrome): a case report. Journal of International Medical Research. 2020 Dec;48(12):030006052097485.
74. Nikki de Rouw, Piet B, Derijks HJ, Michel, Rob ter Heine. Mechanisms, Management and Prevention of Pemetrexed-Related Toxicity. Drug Saf. 2021 Nov 6;44(12):1271–81.
75. O que é a LGPD? — Lei Geral de Proteção de Dados [Internet]. www.mpf.mp.br. Disponível em: <https://www.mpf.mp.br/servicos/lgpd/o-que-e-a-lgpd#:~:text=A%20Lei%20Geral%20de%20Prote%C3%A7%C3%A3o>

76. Pandey GP, Isabel P, Li RK. Prophylactic strategies for hand-foot syndrome/skin reaction associated with systemic cancer treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Supportive care in cancer*. 2022 Jun 2;30(11):8655–66.
77. Pary FF, Nelson LA, Nelson TL. Drop the Toxins! Bioinspired Hair Dye Offers a Safer Alternative. *ACS Central Science*. 2020 Dec 9;6(12):2133–5.
78. Passeron T, Lim HW, Goh C -L., Kang HY, Ly F, Morita A, et al. Photoprotection according to skin phototype and dermatoses: practical recommendations from an expert panel. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2021 Jul 1;35(7):1460–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8252523/>
79. Pennycook G, Rand D. The psychology of fake news. *Trends in Cognitive Sciences*. 2021 May;25(5):388–402.
80. Personal Care Products [Internet]. Breast Cancer Prevention Partners (BCPP). Disponível em: <https://www.bcpp.org/our-work/personal-care-products/>
81. Pesquisa aponta que 77% dos brasileiros têm o hábito de se automedicar [Internet]. www.crfsp.org.br. Disponível em: <https://www.crfsp.org.br/noticias/10535-pesquisa-aponta-que-77-dos-brasileiros-t%C3%AAm-o-h%C3%A1bito-de-se-automedicar.html>
82. Pesquisa Mostra Que 82,7% Dos Domicílios Brasileiros Têm Acesso À Internet [Internet]. Ministério das Comunicações. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/mcom/pt-br/noticias/2021/abril/pesquisa-mostra-que-82-7-dos-domicilios-brasileiros-tem-acesso-a-internet>
83. Peixe ME, Marcante A, Luz MS, Fernandes PHM, Neto FC, Sato APS, et al. Hairdressers are exposed to high concentrations of formaldehyde during the hair straightening procedure. *Environmental Science and Pollution Research* [Internet]. 2019 Sep

- 1;26(26):27319–29. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11356-019-05402-9>
84. Pilkington SM, Bulfone-Paus S, Griffiths CEM, Watson REB. Inflammaging and the Skin. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2021 Apr 1;141(4, Supplement):1087–95. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X20322946>
85. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Experimental dermatology*. 2008;17(12):1063–72.
86. Pulido CM, Ruiz-Eugenio L, Redondo-Sama G, Villarejo-Carballido B. A New Application of Social Impact in Social Media for Overcoming Fake News in Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2020 Apr 3;17(7):2430. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177765/>
87. Radiation Therapy and You: Support for People With Cancer - National Cancer Institute [Internet]. www.cancer.gov. 2014. Disponível em:
<https://www.cancer.gov/publications/patient-education/radiation-therapy-and-you>
88. Rao R, McDonald JA, Barrett ES, Greenberg P, Teteh DK, Montgomery SB, et al. Associations of hair dye and relaxer use with breast tumor clinicopathologic features: Findings from the Women’s circle of Health Study. *Environmental Research*. 2022 Jan;203:111863.
89. Redação. Nove em cada dez brasileiros buscam informações sobre saúde na internet [Internet]. *TI INSIDE Online*. *TI INSIDE Online*; 2018 [cited 2024 Aug 12]. Disponível em: <https://tiinside.com.br/22/01/2018/nove-em-cada-dez-brasileiras-buscam-informacoes-sobre-saude-na-internet/>

90. Regensburger J, Lehner K, Maisch T, Vasold R, Santarelli F, Engel E, et al. Tattoo inks contain polycyclic aromatic hydrocarbons that additionally generate deleterious singlet oxygen. *Experimental Dermatology*. 2009 Oct 21;19(8):e275–81.
91. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Aug;71(2):203.e1–12.
92. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Aug;71(2):217.e1–11.
93. Richard A, Harbeck N, Wuerstlein R, Wilhelm FH. Recover your smile: Effects of a beauty care intervention on depressive symptoms, quality of life, and self-esteem in patients with early breast cancer. *Psycho-Oncology*. 2018 Dec 21;28(2):401–7.
94. Rivas M, Rojas E, Calaf GM, Barberán M, Liberman C, De Paula Correa M. Association between non-melanoma and melanoma skin cancer rates, vitamin D and latitude. *Oncology Letters*. 2017 Mar 23;13(5):3787–92.
95. Rolfes L, Pfeuffer S, Hackert J, Pawlitzki M, Ruck T, Sondermann W, et al. Skin Reactions in Patients With Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Treatment. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2021 Apr 9;8(3):e990.
96. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, Balagula Y, Gordon J, West DP, et al. Impact of Dermatologic Adverse Events on Quality of Life in 283 Cancer Patients: A Questionnaire Study in a Dermatology Referral Clinic. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2013 Apr 27;14(4):327–33.
97. S. Sanchez-Politta, L. Favet, Kerl K, Dietrich PY, Piguet V. Bortezomib-Induced Skin Eruption. *Dermatology*. 2008 Jan 1;216(2):156–8.

98. Santé E. 94% dos brasileiros procuram informações de saúde na internet | Santé [Internet]. Santé - Marketing em Saúde. 2019. Disponível em:
<https://santeconsulting.com.br/saude-na-internet/>
99. Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, et al. Brazilian Consensus on Photoprotection. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014 Dec;89(6 suppl 1):1–74.
100. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Dec 20;39(36):4073–126.
101. Schwartz CT, Ezaldein HH, Merati M. Ultraviolet Light Gel Manicures: Is There a Risk of Skin Cancer on the Hands and Nails of Young Adults? *PubMed*. 2020 Jul 1;13(7):45–6.
102. Seité S, Bensadoun RJ, Mazer JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2017 Nov;Volume 9:551–7.
103. Sepehri M, Sejersen T, Qvortrup K, Lerche CM, Serup J. Tattoo Pigments Are Observed in the Kupffer Cells of the Liver Indicating Blood-Borne Distribution of Tattoo Ink. *Dermatology*. 2017;233(1):86–93.
104. Serup J. From Technique of Tattooing to Biokinetics and Toxicology of Injected Tattoo Ink Particles and Chemicals. *Current Problems in Dermatology* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15];52:1–17. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288456/>
105. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current

- Understanding. American Journal of Clinical Dermatology [Internet]. 2016 Jun 1;17(3):277–92. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27021652/>
106. Solano F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules*. 2020 Mar 27;25(7):1537.
 107. The American Cancer Society medical and editorial content team. How Chemotherapy Drugs Work [Internet]. 2019 Nov. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8418.00.pdf>
 108. The American Cancer Society medical and editorial content team. Targeted Drug Therapy | American Cancer Society [Internet]. www.cancer.org. 2020. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/targeted-therapy.html>
 109. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Zaid MA, Achufus A, Armand P, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities [Internet]. Nccn.org. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf
 110. Treatment by Cancer Type [Internet]. NCCN. 2024. Disponível em: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
 111. van de Poll-Franse LV, van Eenbergen MCHJ. Internet use by cancer survivors: current use and future wishes. *Supportive Care in Cancer*. 2008 Feb 22;16(10):1189–95.
 112. Vashisht D, Sharma N, Sood A, Baveja S. Pemetrexed and cisplatin-induced linear hyperpigmentation of skin. *Medical Journal Armed Forces India*. 2020 Jul;76(3):353–5.

113. Vázquez-Bayo C, Rodríguez-Bujaldón AL, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M, Moreno-Giménez JC. Capecitabine Induced Hyperpigmentation. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2007;98(7):491–3.
114. Wainstein AJ, Calabrich A, de Melo AC, Buzaid AC, Katz A, dos Anjos CA, et al. Brazilian Guidelines for the Management of immune-related Adverse Events Associated with Checkpoint Inhibitors. 2017;1–15. Disponível em: <http://www.brazilianjournalofoncology.com.br/details/6/pt-BR/brazilian-guidelines-for-the-management-of-immune-related-adverse-events-associated-with-checkpoint-inhibitors>
115. Wenzel SM, Rittmann I, Landthaler M, Bäuml W. Adverse Reactions after Tattooing: Review of the Literature and Comparison to Results of a Survey. *Dermatology*. 2013;226(2):138–47.
116. World Health Organization. Cancer [Internet]. World Health Organization. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
117. Yap YS, Kwok LL, Syn N, Chay WY, Chia JWK, Tham CK, et al. Predictors of Hand-Foot Syndrome and Pyridoxine for Prevention of Capecitabine–Induced Hand-Foot Syndrome. *JAMA Oncology*. 2017 Nov 1;3(11):1538.
118. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, et al. Carboplatin Skin Testing: A Skin-Testing Protocol for Predicting Hypersensitivity to Carboplatin Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Jun 15;19(12):3126–9.
119. Zuo RC, Apolo AB, DiGiovanna JJ, Parnes HL, Keen C, Santosh Kumar Nanda, et al. Cutaneous Adverse Effects Associated With the Tyrosine-Kinase Inhibitor Cabozantinib. *JAMA Dermatology*. 2015 Feb 1;151(2):170–0.

ANEXOS

ANEXO 1 Manual de Cuidados Dermatológicos no Paciente Oncológico (versão para profissional da saúde)

ANEXO 2 Manual de Cuidados Dermatológicos no Paciente Oncológico (versão para o público geral)

FICHA CATALOGRÁFICA

YOSHIKUMI, THAIS.

MANUAL DE CUIDADOS DERMATOLÓGICOS NO PACIENTE ONCOLÓGICO. / THAIS YOSHIKUMI.
São Paulo, 2024.

213f.

Trabalho aplicado (Mestrado Profissional) - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Dr. José Augusto Rinck Júnior.

Co-orientadora: Dra Juliana Casagrande Tavoloni Braga.

1. Dermatologia, 2. Oncologia, 3. Quimioterapia, 4. Radioterapia, 5. Hormonioterapia, 6. Imunoterapia, 7. Terapia alvo, 8. Técnicas cosméticas, 9. Procedimento estético

Amigo, oculta a tua vida e espalha o teu espírito.

Victor Hugo

DEDICATÓRIA

Mãe, Pai, Dani, Tizi e Biel, vocês são minha força.

Queridos pacientes, vocês são minha motivação.

PREFÁCIO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é uma das principais causas de morte no mundo. As previsões epidemiológicas da OMS mostram que 1 em cada 5 pessoas irá desenvolver algum tipo de câncer ao longo da vida. Apesar dos dados alarmantes, 30 a 50% dos casos de câncer podem ser prevenidos através da implementação de estratégias de prevenção primária, evitando-se fatores de risco.

O câncer se caracteriza por uma célula que começa a se multiplicar de maneira anômala, dando origem a outras células com estas mesmas características que irão paulatinamente ocupar o espaço das células normais daquele órgão ou sistema. O comportamento e agressividade de cada tipo de doença “câncer” dependerão de fatores inerentes ao órgão acometido (celularidade, localização anatômica, correlação com outros órgãos) e de características individuais (idade, comorbidades, aspectos fisiológicos individuais, acesso à saúde e informação). A somatória desses fatores multiplicada por um universo cada vez maior de possibilidades de tratamentos, resulta num desafio diário para a equipe oncológica, onde desvendar cada parte da equação: *doença x (paciente x particularidades) x tratamentos*⁹, é uma batalha contra o tempo em busca da melhor solução.

Neste cenário, a Dermatologia se insere tanto para auxiliar no diagnóstico e tratamento dos efeitos adversos dos tratamentos oncológicos, quanto para ajudar pacientes e profissionais de saúde a entenderem melhor os cuidados necessários para a pele durante e após o tratamento oncológico.

Desta forma, o objetivo deste manual é tornar mais simples para pacientes e profissionais de saúde o entendimento sobre como a pele funciona, quais são suas funções e de que forma o que aplicamos sobre ou dentro dela pode ou não exercer efeitos a longo prazo. Assim, partimos da visão macro com a compreensão da estrutura da pele, para o micro, entendendo suas células e funções, bem como a interação que moléculas presentes em medicamentos ou produtos cosméticos podem ter com a pele.

Por fim, uma seção de respostas às perguntas mais frequentes relativas a cuidados e procedimentos dermatológicos nos pacientes em tratamento oncológico. Para muitas dessas questões, a resposta não será um sim ou não absoluto, mas dará ao leitor ferramentas para a compreensão de quais efeitos aquilo pode ter sobre seu corpo para que, assim, ele possa melhor refletir e decidir como prosseguir com base nas particularidades de seu organismo e de seu tratamento.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-FU: 5-Fluorouracil

BABs (sigla do inglês, bispecific antibodies): anticorpos bi-específicos

BCR-abl (do inglês, *bcr-abl Fusion Protein*): Proteína de Fusão bcr-abl

CAR-T cell (sigla do inglês, *T-cell antigen chimeric receptor*): receptor quimérico de antígeno de células T

CTCAE (do inglês, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*): Terminologia comum para eventos adversos

CTLA-4 (do inglês, *Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4*): Antígeno 4 de Linfócito T Citotóxico

DNA (sigla do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*): ácido desoxirribonucleico

EGFR (sigla do inglês, *Epidermal Growth Factor Receptor*): receptor de fator de crescimento epidérmico

EV: endovenoso

GABA (do inglês, *gamma-Aminobutyric Acid*): Ácido gama-Aminobutírico

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA: Instituto Nacional do Câncer

LGPD: Lei Geral de Proteção de Dados

LHRH: Hormônio Liberador de Luteotropina

MEK (do inglês, *Mitogen Activated Protein Kinase Kinase 6*): Proteína Quinase 6 Ativada por Mitógeno

m-TOR (do inglês, *TOR Serine-Threonine Kinases*): Serina-Treonina Quinase TOR, Alvo da Proteína Rapamicina de Mamíferos

NCCN (do inglês, *National Comprehensive Cancer Network*): Rede Nacional para Compreensão do Câncer

NET: Necrólise Epidérmica Tóxica

OMS: Organização Mundial da Saúde

PD-L1 (do inglês, *Programmed Cell Death 1 Ligand 1 Protein*): Proteína Ligante de Morte Celular Programada 1

PNAD: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios

RAF (do inglês, *Proto-Oncogene Proteins B-raf*): Proteínas Proto-Oncogênicas B-raf

SC: subcutâneo

SSJ: Síndrome de Steven-Johnson

TKI (do inglês, *Tyrosine Kinase Inhibitors*): Inibidores de Tirosina Quinases

VEGFR (sigla do inglês: *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*): receptor de fator de crescimento vascular

VO: via oral

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Anatomia e fisiologia da pele.....	24
2.1. Epiderme	26
2.2. Derme	32
2.3. Hipoderme	34
2.4. Imunologia da pele	35
3. Tratamentos sistêmicos anticâncer: efeitos adversos dermatológicos e manejo.....	40
3.1. Quimioterapia clássica.....	49
3.1.1. Agentes alquilantes	49
3.1.2. Anti-metabólitos	55
3.1.3. Antibióticos antitumorais	58
3.1.4. Inibidores da mitose	60
3.1.5. Inibidores da topoisomerase	62
3.2. Radioterapia	69
3.2.1. Patogênese da radiodermite aguda	71
3.2.2. Patogênese da radiodermite crônica	72
3.2.3. Quadro clínico da radiodermite aguda	73
3.2.4. Quadro clínico da radiodermite crônica	73
3.2.5. Tratamento	74
3.3. Hormonioterapia.....	77
3.3.1. Câncer de mama	77
3.3.2. Câncer de próstata	78
3.3.3. Câncer de endométrio	78
3.3.4. Câncer de adrenal	79
3.3.5. Hormonioterapia na mulher	79
3.3.5.1. Hormonioterapia no câncer de mama	80
3.3.5.1.1. Bloqueadores do receptor de estrógeno	81

3.3.5.1.2.	Drogas que diminuem os níveis de estrógeno	83
3.3.5.1.3.	Supressão ovariana	83
3.3.6.	Efeitos adversos da hormonioterapia	84
3.3.7.	Hormonioterapia no homem	96
3.3.7.1.	Orquiectomia	97
3.3.7.2.	Agonistas do LHRH	98
3.3.7.3.	Antagonistas do LHRH	98
3.3.7.4.	Efeitos secundários possíveis da hormonioterapia em homens	99
3.4.	Terapia alvo.....	101
3.4.1.	Inibidores do sinal de transdução	104
3.4.1.1.	Inibidores de tirosinoquinase	104
3.4.1.2.	Inibidores de EGFR	106
3.4.1.3.	Inibidores da via <i>hedgehog</i>	110
3.4.1.4.	Inibidores do indutor de apoptose	110
3.4.2.	Inibidores de angiogênese	111
3.4.3.	Terapia direcionada a alvos decorrentes de alterações gênicas	114
3.5.	Imunoterapia.....	120
3.5.1.	Imunomoduladores	120
4.	Como nasce um cosmético: as determinações da ANVISA.....	124
4.1.	Cosméticos classe de risco grau 1	124
4.2.	Cosméticos classe de risco grau 2	125
4.3.	Dermocosméticos	125
4.4.	Alisantes	126
4.5.	Gel antisséptico	127
4.6.	Protetor solar	127
4.7.	Repelente	127
4.8.	Lista de produtos classe 2	127
5.	Como entender um rótulo de cosmético.....	131
6.	Fotoproteção	179

7. Dúvidas dermatológicas frequentes dos pacientes	193
7.1. Meu cabelo vai cair? O que devo fazer?.....	193
7.2. Posso usar maquiagem e cosméticos?.....	198
7.3. No que preciso prestar atenção ao ler a embalagem de um cosmético?.....	199
7.4. O que posso e não posso (esmalte, cutícula, tintura de cabelos, cílios postiços, unhas artificiais) e por quê?.....	203
7.4.1. Unhas	203
7.4.2. Cílios	205
7.5. Posso tomar sol?.....	205
7.6. Posso fazer maquiagem definitiva e tatuagem?.....	206
7.6.1. Reações inflamatórias secundárias a tatuagens dérmicas	208
7.6.2. Neoplasias secundárias a tatuagens dérmicas	208
7.6.3. Reações inflamatórias oftalmológicas secundárias a tatuagem de sobrancelha, pálpebra e ocular	208
7.7. Posso fazer depilação?.....	209
7.8. Procedimentos estéticos dermatológicos	209



Imagem adaptado de: www.istock.com

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é uma das principais causas de morte no mundo, tendo sido responsável por cerca de 10 milhões de mortes em 2020. Ao longo da vida, 1 em cada 5 pessoas irá desenvolver algum tipo de câncer. Apesar dos dados alarmantes, 30 a 50% dos casos de câncer podem ser prevenidos através da implementação de estratégias de prevenção primária, evitando-se fatores de risco. Em 2020, os cânceres com maior mortalidade em 2020 foram: pulmão (1,8 milhões de mortes), cólon e reto (935 mil mortes), fígado (830 mil mortes), estômago (769 mil mortes) e mama (685 mil mortes). (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Consulta em: 27/12/2021)

No Brasil, de acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o triênio 2023-2025, são esperados 704 mil casos novos, sendo 70% deles nas regiões Sul e Sudeste, incluindo o câncer de pele não melanoma. Os dados das estimativas para 2023 (tabela 1) são apresentados segmentados por sexo, sendo os tumores mais frequentes na população

masculina, em ordem decrescente: próstata; cólon e reto; traqueia, brônquio e pulmão; estômago; cavidade oral; esôfago, bexiga, laringe, linfoma não-Hodgkin e fígado. E na população feminina, os mais frequentes: mama; cólon e reto; colo do útero; traqueia, brônquio e pulmão; tireoide; estômago; corpo do útero; ovário; pâncreas e linfoma não-Hodgkin, conforme tabelas 1 e 2, respectivamente. ([Estatísticas de câncer — Instituto Nacional de Câncer - INCA \(www.gov.br\)](#)). Consulta em: 09/06/2024)

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA	CASOS	%	HOMENS	MULHERES	LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA	CASOS	%
Próstata	2760	26,5			Mama feminina	2410	22,4
Estômago	1200	11,5			Colo do útero	1980	18,4
Traqueia, brônquio e pulmão	880	8,5			Cólon e reto	740	6,9
Cólon e reto	690	6,6			Traqueia, brônquio e pulmão	650	6,0
Cavidade oral	440	4,2			Estômago	630	5,9
Leucemias	440	4,2			Leucemias	350	3,3
Fígado	430	4,1			Ovário	340	3,2
Sistema nervoso central	320	3,1			Fígado	320	3,0
Esôfago	270	2,6			Glândula tireoide	320	3,0
Laringe	260	2,5			Sistema nervoso central	270	2,5

Tabela 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma (números arredondados para múltiplos de 10) - fonte: Ministério da Saúde; INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil.

Em relação à mortalidade por câncer no Brasil, nos homens os tumores de traqueia, brônquios e pulmões são os que mais matam, seguidos pelos tumores de próstata, cólon e reto e estômago. Nas mulheres, o câncer de mama é o mais fatal, seguido pelos tumores de traqueia, brônquios e pulmões, cólon e reto e colo do útero (tabelas 3 e 4). (<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>)

MORTALIDADE CONFORME A LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA DO TUMOR E SEXO		
Em homens, Brasil, 2021		
Localização Primária	Óbitos	%
Próstata	16.300	13,5
Traqueia, Brônquios e Pulmões	15.987	13,2
Cólon e Reto	10.662	8,8
Estômago	9.007	7,5
Esôfago	6.612	5,5
Fígado e Vias biliares intrahepáticas	6.061	5,0
Pâncreas	5.949	4,9
Cavidade oral	4.878	4,0
Sistema Nervoso Central	4.787	4,0
Laringe	3.957	3,3
Todas as neoplasias	120.784	100,0

Tabela 2. taxa de mortalidade por câncer em homens no Brasil, conforme a localização primária do tumor.

Em mulheres, Brasil, 2021		
Localização Primária	Óbitos	%
Mama	18.139	16,4
Traqueia, Brônquios e Pulmões	12.977	11,7
Cólon e Reto	10.598	9,6
Colo do útero	6.606	6,0
Pâncreas	6.022	5,4
Estômago	5.252	4,7
Sistema Nervoso Central	4.567	4,1
Fígado e Vias biliares intrahepáticas	4.535	4,1
Ovário	4.037	3,6
Leucemias	3.123	2,8
Todas neoplasias	110.910	100,0

Fonte:

- MS / SVS / DASIS / CGIAE / Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM.
- MS / INCA / Coordenação de Prevenção e Vigilância / Divisão de Vigilância e Análise de Situação.

Tabela 3. taxa de mortalidade por câncer em mulheres no Brasil, conforme a localização primária do tumor.

O tratamento de primeira escolha para a maior parte desses tumores, em especial os tumores não hematológicos, envolve um procedimento cirúrgico e/ ou radioterápico que a depender do estadiamento tumoral, poderá ser complementado com outros tratamentos sistêmicos, como quimioterapia, hormonioterapia, imunoterapia e terapia alvo. (https://www.nccn.org/guidelines/category_1).

Relatos de mais de 2600 anos contam sobre o uso de armas químicas quando, na Guerra do Peloponeso, espartanos criaram uma nuvem venenosa através da combustão de enxofre e resina de madeira (ou piche) para sufocar seus inimigos atenienses. Apesar dos esforços contrários ao longo dos anos, armas químicas continuaram sendo utilizadas em outras guerras. A observação dos efeitos de tais armas sobre suas vítimas permitiu, contudo, o desenvolvimento de estudos em busca de possíveis efeitos terapêuticos. Em dezembro de 1942, um paciente à beira da morte por sufocamento, decorrente de um linfossarcoma resistente ao tratamento radioterápico que comprimia sua traqueia, foi tratado experimentalmente com 10 doses de 0,1 a 1,0 mg/kg de mostarda nitrogenada endovenosa. Para espanto, o tumor desapareceu e nascia assim, de forma secreta até 1946, a base para estudos de novas terapias anticâncer, no caso a quimioterapia. (HIRSCH, 2006)

Os agentes citotóxicos são a classe mais antiga de drogas quimioterápicas. Sua ação final ocorre através da interrupção da replicação do DNA celular em células com alto índice mitótico. Por não terem ação seletiva, ou seja, agirem tanto sobre células tumorais quanto em células normais em multiplicação, sua toxicidade incide principalmente sobre tecidos que se multiplicam em maior velocidade, como medula óssea, pele e epitélio intestinal. Os efeitos colaterais resultantes dessa ação se traduzem por: supressão de medula óssea, náusea, vômitos, diarreia e alopecia, tendo este último se tornado o principal marcador na população leiga dos efeitos adversos do uso de quimioterápicos citotóxicos tradicionais. (REYES-HABITO, 2014).

A alopecia induzida pela quimioterapia geralmente se inicia após 2 a 4 semanas do início do tratamento quimioterápico. Como 85-90% dos folículos do couro cabeludo encontram-se em fase anágena (de crescimento), acabam por sofrer também a ação dos quimioterápicos que atuam sobre células em fase de rápida divisão celular. O uso de Minoxidil tópico ao longo da quimioterapia e após o término do tratamento pode acelerar o crescimento do cabelo, mas não evitá-lo. Por outro lado, o resfriamento do couro cabeludo, através da

utilização de toucas térmicas, causa vasoconstrição, diminuindo a atividade metabólica do folículo e, conseqüentemente diminui a captação da droga no couro cabeludo e reduz a perda de fios. Este recurso foi estudado em pacientes com câncer de mama não metastático em quimioterapia com antraciclina e taxanos. Os efeitos colaterais mais comuns foram dor de cabeça e sensação de frio, com intensidade leve a moderada. Por muito tempo, questionou-se se o resfriamento não poderia aumentar o risco de metástases no couro cabeludo, o que foi rebatido. Contudo, ainda se questiona se o frio proporcionado pelo equipamento não protegeria células tumorais circulantes eventualmente presentes no couro cabeludo e aumentaria o risco de metástases sistêmicas a longo prazo, especialmente em tumores avançados. (REYES-HABITO, 2014; BAJPAI, 2020; KINOSHITA, 2019)



Figura 1. Equipamento para resfriamento do couro cabeludo. Fonte: [Paxman - Touca Inglesa](#)

O surgimento da síndrome mão-pé ou eritrodisestesia palmo-plantar, quadro caracterizado por dor, eritema e às vezes até formigamento, mais comumente observado com infusão em bôlus de 5-Fluorouracil (5-FU) ou fluoropimidinas orais como Capecitabina, pode ser tratado ou aliviado com corticoides tópicos de alta potência, associado a agentes queratolíticos (ureia), analgésicos e, mais recentemente, com anti-inflamatórios tópicos. (CURY-MARTINS, 2020; SANTOSH, 2022; REYES-HABITO, 2014)

A quimioterapia citotóxica tem sido o tratamento padrão para pacientes com câncer até décadas recentes, o advento de novos agentes terapêuticos revolucionou a gestão do paciente. A terapia hormonal, a imunoterapia e as novas terapias alvo, por sua vez, levam a

uma gama de efeitos adversos resultantes da ação da própria droga sobre sua molécula efetora ou receptor, bem como reações de hipersensibilidade. Tais efeitos adversos são comumente observados na pele, nos seus anexos e nas mucosas. Ao mirar caminhos complexos de sinalização intracelular envolvidos nos processos de carcinogênese e perpetuação tumoral, esses agentes promoveram melhora acentuada da sobrevida dos pacientes, com menor incidência de efeitos adversos sistêmicos. Por outro lado, estas novas terapias foram responsáveis pelo aparecimento de um novo conjunto de efeitos colaterais dermatológicos cuja prevenção e tratamento adequados são essenciais para a melhora da qualidade de vida quanto para se evitar modificações desnecessárias de doses de medicamentos que podem afetar o desfecho do tratamento. (ROSEN, 2013; REYES-HABITO, 2014)

Alterações de pigmentação da pele podem ser tratadas através do uso de protetor solar e agentes clareadores. As reações de hipersensibilidade mediadas por imunoglobulina E podem ser prevenidas através de teste intradérmico, bem como através do uso de anti-histamínicos e corticosteróides antes da infusão do quimioterápico. A erupção máculo-papular pode ser controlada através de corticosteróides tópicos ou sistêmicos, em caso de quadros mais extensos (CURY-MARTINS, 2020; REYES-HABITO, 2014).

Outro tratamento anticâncer que pode causar alopecia é a radioterapia. Neste caso, contudo, a alopecia se restringe à área tratada e ocorre por dano às células foliculares com alta atividade mitótica. A queda se inicia após 2 a 4 semanas da primeira sessão radioterápica e o pêlo volta a aparecer depois de 3 a 6 meses do término do tratamento. Ao retornar, é normal que o cabelo (ou pelo) apresente textura ou coloração diferentes da original e, em casos de doses elevadas de radioterapia, pode ocorrer da alopecia ser permanente. (NIH-Radiation Therapy and You. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/radiation-therapy-and-you>)

A terapia alvo inibe moléculas específicas envolvidas no crescimento tumoral, sendo portanto, mais eficaz e menos prejudicial às células normais desprovidas de tais mecanismos moleculares presentes ou exacerbados. Entretanto, muitos desses alvos estão também presentes na pele, como o receptor de fator de crescimento endotelial (EGFR, sigla do inglês:

Epidermal Growth Factor Receptor) e o receptor de fator de crescimento vascular (VEGFR, sigla do inglês: *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*), o que torna os efeitos adversos cutâneos relativamente comuns. Estudo realizado por Rosen *et al* em 2013 buscou avaliar o impacto dos efeitos adversos de terapia alvo *versus* efeitos adversos de terapia convencional na qualidade de vida dos pacientes. Os resultados mostraram que os pacientes em terapias alvo apresentam um número significativamente maior de efeitos adversos dermatológicos quando comparados aos pacientes em terapia convencional ($p < 0,001$), o que é explicado pelo maior número de alvos comuns na pele e nos tumores e que acabam sendo afetados pelas terapias alvo. Dentre os efeitos adversos observados e as variáveis estudadas, erupção papulopustular e prurido foram os que pontuaram nas 3 variáveis estudadas quanto ao impacto na qualidade de vida: sintomas, emoções e função. Noventa e nove por cento dos casos de erupção papulopustular e 85,3% dos casos de prurido ocorreram em pacientes sob terapia alvo. (ROSEN, 2013)

A tabela 4 resume os principais efeitos adversos observados ao longo das diversas modalidades de tratamentos oncológicos empregados e seu manejo.

Tratamento oncológico	Mecanismo de ação	Mecanismo de ação	Quando ocorre?	Conduta no efeito adverso
Quimioterapia clássica (citotóxicos): ● Antimetabólitos (capecitabina, fludarabina, cladribina, gemcitabina, 5-fluoracil) ● Agentes alquilantes (ciclofosfamida, platinas) ● Inibidores da topoisomerase (irinotecan, topotecan, etoposide) ● Antraciclina (doxorrubicina, daunorrubicina) ● Bleomicina ● Agentes anti-microtúbulos (taxanos e vinca-alcalóides)	Interrupção da replicação do DNA em células com alto índice mitótico	● Tricodinia (dor no couro cabeludo) ● Alopecia (queda dos fios em qualquer área do corpo)	● 2 – 3 semanas após o início do tratamento	● Equipamentos para resfriamento do couro cabeludo ● Minoxidil 2-5% tópico (acelera crescimento) ● Bimatoprost tópica (cílios) ● Evitar procedimentos químicos que possam causar algum tipo de irritação ao couro cabeludo
		● Hiperpigmentação: difusa, palmo-plantar, hiperlinearidade palmar, flexuras mucosas)		● Fotoproteção ● Agentes clareadores
		● Unhas: alteração de coloração, onicólise, paroníquia		● Cuidados gerais: diminuir contato com água, usar luvas de algodão sob luvas de plástico ou borracha se for fazer algum trabalho com água; hidratação; manter unhas curtas

				● Paroníquia: corticóide tópico (antibioticoterapia guiada por cultura na suspeita de infecção secundária) ● Coloração esverdeada: colírio de tobramicina ou ciprofloxacina
		● Síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar)		● Resfriamento local durante a infusão ● Anti-inflamatórios não- esteroidais ● Luvas e meias ● Emolientes à base de ureia ● Tratamento: corticoides tópicos de alta potência; avaliar necessidade de redução de dose ou interrupção de tratamento
Radioterapia	Destruição e inibição da multiplicação de células, afetando células neoplásicas e células saudáveis próximas	● Pele mais sensível e ressecada ● Textura mais espessa ● Hiperpigmentação ● Aumento da sensibilidade à radiação solar ● Eritema ● Prurido	● 2-4 semanas após o início do tratamento	● Melhora espontânea algumas semanas após o fim do tratamento ● Algumas alterações podem ser persistentes na área irradiada: pele mais sensível e ressecada, com textura mais espessa e, por vezes, hiperpigmentada. ● Não exfoliar, evitar friccionar a pele ● Evitar contato direto da pele com extremos de temperatura ● Não colocar adesivos na área irradiada ● Higienização suave ● Evitar tecidos sintéticos e roupas justas em contato com a área irradiada ● Utilizar umidificadores de ambiente ou toalha úmida para umidificar o ar - Considerar uso profilático de corticoide tópico (mometasona) ou sulfadiazina de prata
Terapia alvo: ● Inibidores EGFR: anticorpos monoclonais (cetuximab e panitumumab); TKI específico para EGFR (erlotinib e gefitinib); inibidores multiquinase não-específicos (vandetanib)		● Erupção pápulo-pustular	● Início nas primeiras 2 semanas	● Prevenção: fotoproteção e antibioticoterapia sistêmica nas primeiras 6-8 semanas (tetraciclina) ● Corticoide tópico de baixa potência ● Antibioticoterapia sistêmica (tetraciclina) ● Isotretinoína sistêmica em baixas doses

		• Xerose		• Banho rápido, emolientes, syndets
		• Paroníquia • Granuloma piogênico		• Corticoide tópico • Antibiótico sistêmico (tetraciclina)
		• Fissuras		• Proteção com curativos (hidrocolóides, biológicos, cola de cianoacrilato) • Cremes de barreira (petrolato, óxido de zinco)
		• Alterações foliculares		• Alopecia não-cicatricial: Minoxidil tópico • Alopecia inflamatória e cicatricial: corticóide tópico • Tricomegalia: corte • Hipertricose: laser
• Agentes anti-angiogênicos inibidores do KIT e BCR-ABL: Imatinib, nilotinib, dasatinib; inibidores seletivos do VEGFR (bevacizumab e ranibizumab); inibidores multiquinase não-seletivos (sorafenib, pazopanib, sunitinib)		• Exantema		• Anti-histamínicos orais • Corticoides tópicos • Cursos breves de corticoide sistêmico
		• Hipopigmentação		• Resolução espontânea
		• Síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar)		• Resfriamento local durante a infusão • Anti-inflamatórios não-esteroidais • Luvas e meias • Emolientes a base de ureia • Tratamento: corticoides tópicos de alta potência; avaliar necessidade de redução de dose ou interrupção de tratamento
• Inibidores da RAF: Vemurafenib e dabrafenib		• Exantema		• Anti-histamínicos orais • Corticoides tópicos • Cursos breves de corticoide sistêmico
		• Fotossensibilidade (principalmente por		• Fotoproteção

		vemurafenib, induzido por UVA)		• Corticoides tópicos • Cursos breves de corticoide sistêmico
		• Queratose pilar		• Queratolíticos e emolientes
		• Dermatite seborreica		• Corticoide tópico
		• Síndrome mão-pé		• Ver acima (agentes anti-angiogênicos)
		• Queratoacantomas e carcinoma espinocelular		• Poucas lesões: cirurgia • Múltiplas lesões: 5-FU, retinoides sistêmicos, terapia fotodinâmica
		• Verrugas e queratoses verrucosas		• Cirurgia • Tópicos: qu eratolíticos, 5-FU, imiquimod
• Inibidores da MEK: Cobimetinibe, trametinibe, selumetinibe		• Erupção pápulo-pustular • Xerose • Paroníquia		• Ver inibidores EGFR
		• Exantema		• Anti-histamínicos orais • Corticoides tópicos • Cursos breves de corticoide sistêmico
• Inibidores da mTOR: Rapamycina, everolimus, Sirolimus		• Estomatite		• Antissépticos orais • Corticoides tópicos • Anestésicos tópicos

Tabela 4. Abordagem e manejo das erupções cutâneas associadas aos tratamentos oncológicos. Adaptado de: Cury-Martins J, Eris APM, Abdalla CMZ, Silva GB, Moura VPT, Sanches JA. Management of dermatologic adverse events from cancer therapies: recommendations of an expert panel. An Bras Dermatol. 2020 Mar-Apr;95(2):221-237. doi: 10.1016/j.abd.2020.01.001. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32165025; PMCID: PMC7175407. National Cancer Institute (NCI). Radiation Therapy and You: Support for people with cancer. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/radiation-therapy-and-you>.

Nos últimos vinte anos o desenvolvimento da ciência básica e estudos clínicos permitiu o surgimento de novas terapias anticâncer que estimulam o sistema imunológico do paciente a reagir contra as células neoplásicas. Ao contrário da quimioterapia clássica que age em várias etapas da divisão celular, como formação e função do DNA ou mitose; a imunoterapia representada pelos anticorpos bi-específicos (*bispecific antibodies*- BABs), receptores quiméricos de antígenos de células T (CAR-T cell) e inibidores de *checkpoints*, atacam as células neoplásicas através da ativação do sistema imunológico e/ou redução de seu limiar de tolerância, ou seja, através de indução de inflamação. (KROSHINSKY, 2017)

Dentre os anticorpos monoclonais voltados aos correceptores inibitórios e envolvidos na modulação da sinapse imune aprovados no Brasil, incluem-se: agente *anti-cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4* (CTLA-4), ipilimumabe; agentes *anti-programmed cell death receptor-1* (PD-1), nivolumabe, pembrolizumabe e cemiplimabe; e agentes *anti-programmed death ligand-1* (PD-L1), atezolizumabe, durvalumabe e avelumabe. Essas moléculas têm lugar no tratamento de pacientes com melanoma e outros tumores cutâneos, assim como em casos selecionados de câncer de pulmão, rim, bexiga, cabeça e pescoço, mama, esôfago, neoplasias hematológicas, entre outros. Além da ampliação no número de indicações, o uso clínico desses anticorpos monoclonais não mais se limita a pacientes com doença avançada/metastática, e aprovações para o tratamento adjuvante de doenças selecionadas já começam a permear a prática clínica da oncologia. Além de taxas de resposta variando de 10% a mais de 50% em diferentes cenários, esses tratamentos podem proporcionar respostas duradouras e benefícios em longo prazo. Os efeitos adversos relacionados aos imunoterápicos podem ocorrer em qualquer momento do tratamento e mesmo após seu término, com intensidades variadas, a depender do tipo de anticorpo monoclonal empregado, se em monoterapia ou terapia combinada, do tipo de neoplasia e de fatores intrínsecos ao paciente. Dentre os efeitos adversos, os mais comumente observados são: fadiga (18,26%), prurido (10,61%) e diarreia (9,47%). As evidências existentes até o momento sugerem que os co-receptores imunes causam uma alteração na homeostase imunológica e nos mecanismos de autotolerância resultando em: exacerbação de uma condição autoimune subclínica, elevação de auto anticorpos pré-existentes, desencadeamento de uma nova condição inflamatória ou imunomediada resultante da ativação aberrante de linfócitos autorreativos ou ainda indução de desbalanço nos níveis locais e circulantes de citocinas fisiológicas, levando a um estado

inflamatório e autorreativo; surgimento de respostas citotóxicas mediadas pelos próprios anticorpos monoclonais a partir da interação com seus receptores alvo. Do ponto de vista dermatológico, os efeitos adversos são mais observados em pacientes tratados com agentes anti-CTLA-4 e imunoterapia combinada, tem intensidade leve a moderada não requerendo interrupção do tratamento e podem, em sua maioria, ser tratados com corticoterapia tópica, emolientes e anti-histamínicos sistêmicos. As manifestações dermatológicas se iniciam dentro de 2 a 5 semanas após o início do tratamento e mais comumente se apresentam sob a forma de: prurido, xerose, erupções maculopapulares ou psoriasiformes. Dermatoses liquenoides, penfigóide bolhoso e alterações de pigmentação, por sua vez, tendem a apresentar-se mais tardiamente. Apesar de mais raros, casos graves de necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson também podem ocorrer, requerendo internação hospitalar, terapia endovenosa com corticoide ou imunoglobulina e suspensão permanente da imunoterapia (tabela 5). (WAINSTEIN, 2017; NCCN- Management of immune checkpoint inhibitor related toxicities; SCHNEIDER, 2021)

Manejo de erupção cutânea maculopapular e/ou prurido				
Grau*	Manejo	Tratamento tópico	Tratamento sistêmico	Observações
1(<10%SC) ou 2 (10-30% SC) tolerável	Ambulatorial. Prosseguir tratamento com imunoterápico.	Corticoide de baixa a média potência 2x/dia. (mometasona, desonida)	Anti-histamínico VO (se prurido associado).	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas. Se piora/persistência, escalonar tratamento e considerar suspender/adiar aplicação.
2 (intolerável) 10-30% SC	Ambulatorial. Considerar suspender/adiar aplicação. Considerar biópsia cutânea. Considerar interconsulta.	Corticoide média/alta potência 2x/dia. (betametasona creme 0,1%, valerato).	Anti-histamínico VO (se prurido associado). Considerar agonistas dos receptores GABA (pregabalina, gabapentina) (se prurido associado). Prednisona 0,5 -1,0 mg/kg/dia (ou equivalente).	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias. Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa. Se piora/persistência ou se recorrente, escalonar tratamento.
3 >30% SC	Hospitalar. Suspender/adiar aplicação. Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas.	Corticoide alta potência 2x/dia (betametasona, dipropionato)	Anti-histamínico VO. Considerar agonistas dos receptores GABA (pregabalina, gabapentina), ou antagonista do receptor de NK-1, aprepitanto (se prurido associado). Metilprednisolona EV 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente) ou Prednisona 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses. Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa. Considerar suspensão definitiva se recorrente.
4 (Pápulas e/ou pústulas, NET, SSJ)	Hospitalar Suspender imunoterápico Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas	Medidas de suporte e reestabelecimento de barreira cutânea.	Considerar suporte intensivo. Metilprednisolona EV 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar agonistas dos receptores GABA (pregabalina, gabapentina), ou o antagonista do receptor de NK-1, aprepitanto (se prurido associado). Antibioticoterapia empírica.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses. Suspensão definitiva da imunoterapia.

*Conforme CTCAE v4/Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais e recomendar cuidados básicos de hidratação e de fotoproteção.

SC: superfície corpórea; NET: necrose epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson.

Tabela 5. Abordagem e manejo das erupções cutâneas (*rash* e prurido) associadas à imunoterapia. Retirado de: Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. Wainstein AJ, Calabrich A, Melo AC, Buzaid AC, Katz A, Anjos CA, et al. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. Braz J Oncol. 2017;13:1-15

Apesar da melhora do desfecho observada em estudos clínicos, o uso dessas novas drogas trouxe consigo o surgimento de novos efeitos colaterais. A fisiopatologia desses efeitos, bem como a identificação de pacientes em risco devem ser mais bem estudados para a condução adequada de cada caso. (KROSHINSKY, 2017; CURY-MARTINS, 2020)

Muitos desses efeitos colaterais podem se manifestar dermatologicamente, como alguns acima citados; e por vezes resultando em redução ou descontinuação do tratamento, com estresse psicológico, alteração da autoimagem corporal, redução de autoestima e até impactando na qualidade de vida. Todos esses fatores juntos podem afetar negativamente a progressão do câncer e a sobrevivência dos pacientes. (CURY-MARTINS, 2020; RICHARD, 2018)

Dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2019, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) revelaram que a população brasileira está cada vez mais conectada. De acordo com o levantamento, 82,7% dos domicílios nacionais possuem acesso à internet, um aumento de 3,6 pontos percentuais em relação a 2018. (<https://www.gov.br/mcom/pt-br/noticias/2021/abril/pesquisa-mostra-que-82-7-dos-domicilios-brasileiros-tem-acesso-a-internet> - consulta em 29/01/22)

Pesquisa realizada em 2019 pelo Conselho Federal de Farmácia por meio do Instituto de Pesquisa Datafolha, com 2311 pessoas de todo o Brasil, revelou que 47% dos entrevistados se automedicavam pelo menos uma vez por mês, e 25% o faziam todo dia ou pelo menos uma vez por semana. O estudo detectou ainda uma modalidade diferente de automedicação, a partir de medicamentos prescritos: a pessoa passou pelo profissional da saúde, tem um diagnóstico, recebeu uma receita, mas não usa o medicamento conforme orientado, alterando a dose prescrita. Esse comportamento foi relatado pela maioria dos entrevistados (57%), especialmente homens (60%) e jovens de 16 a 24 anos (69%). A principal alteração na posologia foi a redução da dose de pelo menos um dos medicamentos prescritos (37%). O principal motivo alegado foi a sensação de que “o medicamento fez mal” ou “a doença já estava controlada”. Para 17%, o motivo que justificou a atitude foi o custo do medicamento - “ele é muito caro”. Depois do médico, a internet e a bula são as principais fontes de informação para sanar dúvidas relacionadas ao uso de medicamentos. Ainda em relação ao uso de medicamentos sem prescrição, a frequência da automedicação é maior entre o público feminino. Mais da metade das entrevistadas (53%) informou utilizar medicamento por conta

própria, pelo menos uma vez ao mês. (<http://www.crfsp.org.br/noticias/10535-pesquisa-aponta-que-77-dos-brasileiros-t%C3%AAm-o-h%C3%A1bito-de-se-automedicar.html>)

Uma outra pesquisa de 2019, com 2090 pessoas com mais de 16 anos, de 120 municípios brasileiros, incluindo todas as capitais, realizada pelo Instituto de Ciência, Tecnologia e qualidade (ICTQ), entidade de pesquisa e pós-graduação da área farmacêutica, revelou que por terem acesso à internet, as pessoas, principalmente os mais jovens, acabam pesquisando por sintomas e medicamentos que os amenizem. Foi constatado que 94,4% dos brasileiros buscam informações de saúde na internet. Ao contrário do que se podia esperar, de que tal atitude decorreria da falta de acesso ao médico, o levantamento revelou o oposto: 55% dos auto-diagnósticos são feitos por indivíduos das classes A e B e, pelo menos 63,84% possuem ensino superior. A pesquisa conclui que atitudes como as relatadas podem mascarar e retardar o diagnóstico de alterações mais graves. Por fim, ressalta-se a importância de fontes confiáveis de informações, bem como a importância do *marketing* digital responsável, com função educativa na disseminação do conhecimento em saúde. (<https://santeconsulting.com.br/saude-na-internet/>)

O Brasil está no quarto lugar do ranking mundial de número de usuários de internet, com cerca de 120 milhões de pessoas conectadas, segundo relatório da Conferência das Nações Unidas sobre Comércio e Desenvolvimento (UNCTAD). Na área de saúde, os itens mais pesquisados são alimentação (69,3%), sintomas (68,2%) e doenças (64,9%). Dados da pesquisa Health Report realizada pelo portal Minha Vida, maior site sobre saúde e bem-estar brasileiro, confirmam que a internet é considerada a principal fonte de informações dos brasileiros, sendo mais consultada que os próprios médicos. O estudo aponta que nove em cada dez mulheres de classe C, com idade entre 25 e 59 anos, buscam informações de saúde na internet antes ou após a consulta médica. Esse dado é extremamente relevante, já que essas mulheres são as responsáveis pelas decisões de compra nos lares brasileiros. Uma das tendências apresentadas pela pesquisa é a preocupação com o envelhecimento mais saudável e a mudança de hábitos para manter o corpo em forma e mais disposto. Durante as buscas pelo tema na internet, as mulheres costumam navegar por sites especializados (67,1%), blogs sobre saúde (53,6%), Facebook (46,0%) e buscadores on-line (43,9%). Os dados do Minha Vida mostram que 82,8% das entrevistadas buscam informações no momento da consulta médica, sendo que 59,6% delas pesquisam antes e depois de conversar com o especialista. O estudo

revela que a busca nas redes é uma forma de trazer dúvidas ao consultório e, também, entender melhor o diagnóstico após a visita ao médico. Outro ponto relevante é a diferença entre as mulheres e os homens entrevistados: elas costumam pesquisar os sintomas, tendo um perfil preventivo; e eles buscam as doenças, provavelmente após ter o diagnóstico. A jornada digital do paciente é uma etapa importante do processo de conscientização sobre uma condição de saúde e é essencial que os profissionais da área levem isso em consideração, principalmente atuando para reforçar os perigos do autodiagnóstico, caso a pessoa dispense a ajuda médica. (<https://tiinside.com.br/22/01/2018/nove-em-cada-dez-brasileiras-buscam-informacoes-sobre-saude-na-internet/> ; <https://www.anayacorp.com.br/86-dos-brasileiros-buscam-orientacao-medica-na-internet/>)

Se o desenvolvimento da imprensa escrita representou a primeira revolução da informação, atualmente vivemos sua segunda revolução, com a transformação digital moldando a forma como cidadãos se comunicam e interagem ao redor do mundo, permitindo o compartilhamento, o acesso e a criação de informação de forma geral e quase uniformemente democrática. As mídias sociais, porém, não são utilizadas apenas para compartilhamento de dados importantes e confiáveis, mas também de notícias falsas que geram desinformação e favorecem sentimentos de medo, ansiedade e incerteza numa escala nunca vista anteriormente. Isto se torna especialmente importante quando atinge questões relacionadas à saúde, já que a velocidade de disseminação da informação pode afetar diretamente de forma positiva ou negativa campanhas e programas de saúde pública. (PULIDO, 2020; PENNYCOOK, 2021)

No Brasil, a tentativa de normatizar o uso e o fluxo de informações na internet se deu através da implementação da lei 12.965/2014 (Marco Civil da Internet) e da lei 13.709/2018 (Lei Geral de Proteção de Dados – LGPD). O Marco Civil da Internet rege, segundo seu Artigo 1º: “Esta Lei estabelece princípios, garantias, direitos e deveres para o uso da internet no Brasil e determina as diretrizes para atuação da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios em relação à matéria” e garante “inviolabilidade da intimidade e da vida privada, sua proteção e indenização pelo dano material ou moral decorrente de sua violação; inviolabilidade e sigilo do fluxo de comunicações pela internet, salvo por ordem judicial” e garante a liberdade de expressão nos termos da Constituição Federal. A LGPD, por sua vez, estabelece o que são dados pessoais e explica que alguns deles estão sujeitos a cuidados ainda

mais específicos, como os dados pessoais sensíveis e dados pessoais sobre crianças e adolescentes; a LGPD tem como principal objetivo proteger os direitos fundamentais de liberdade e de privacidade e o livre desenvolvimento da personalidade da pessoa natural, independente da sede da organização que trata os dados se localizar no Brasil ou exterior. (Disponível em: <https://www.tjdft.jus.br/institucional/imprensa/campanhas-e-produtos/direito-facil/edicao-semanal/marco-civil-da-internet> - consulta em 06/02/2022; <http://www.mpf.mp.br/servicos/lgpd/o-que-e-a-lgpd#:~:text=A%20Lei%20Geral%20de%20Prote%C3%A7%C3%A3o,da%20personalidade%20da%20pessoa%20natural.&text=Esclarece%20ainda%20que%20todos%20os,digital%2C%20e%20st%C3%A3o%20sujeitos%20%C3%A0%20regula%C3%A7%C3%A3o.> – Consulta em 06/02/2022). Mas muito ainda se discute sobre como as informações devem ou são colocados, assim como quais são as garantias e confiabilidade destas informações e quais punições podem sofrer os geradores ou difusores de eventuais “fake news”.

Apesar de o médico ainda ser a fonte mais confiável de informações para o paciente, nem sempre é a mais acessível. Nesse contexto, a facilidade de acesso à internet permite a pacientes e familiares buscarem informações sobre a doença, sua evolução, opções de tratamento e efeitos colaterais, além de preparar o paciente para esclarecimento de dúvidas na própria consulta médica. Por outro lado, do ponto de vista médico, mais de 90% dos oncologistas americanos acreditam que os pacientes têm dificuldade de interpretar corretamente as informações obtidas na internet e, entre 44% dos oncologistas consultados, 38% às vezes; 5% na maioria das vezes e 1% sempre tinham dificuldade em discutir as informações da internet trazidas pelos pacientes. Para cada paciente seriam necessários 10 minutos a mais a cada consulta para que as informações fossem devidamente esclarecidas; porém, a agenda habitual não permite ao médico esse tempo extra para esclarecimento adequado de todos os questionamentos do paciente. Esse cenário evidencia a importância da internet como fonte de informação ao paciente com câncer. (CASTLETON, 2011; POLL-FRANSE, 2008)

De acordo com dados da literatura, dentre os pacientes com câncer de 4,8% a 77% buscam informações na internet. Indo de encontro aos dados observados na população geral, pacientes mais jovens, com maior escolaridade e melhor nível socioeconômico tendem a ser os que mais utilizam a internet. Estudo realizado por Castleton e colaboradores com 500

pacientes de 18 a 90 anos em tratamento contra câncer revelou que 80% deles tinham acesso à internet e 63% a utilizavam como fonte de informações sobre a doença. Desses, 13,3% tiveram suas decisões sobre o tratamento influenciadas ou modificadas e 11,4% dos pacientes escolheram ou modificaram sua opção de médico por conta de informações oriundas da internet. (CASTLETON, 2011)

Quando questionados, os pacientes relataram preferir buscar informações em sites confiáveis, como websites de hospitais e oncologistas. Contudo, quando questionados sobre quais seriam os sites procurados, a análise dos dados revelou que os sites mais visitados eram aqueles financiados e/ou criados pela indústria farmacêutica e que os indivíduos não tinham o hábito de checar a fonte nem a data das informações obtidas. Em relação à motivação e preferência por determinados sites, os pacientes relataram como pontos importantes: a linguagem amigável utilizada, o *design* do site e se ele havia sido indicado por seu oncologista ou algum outro membro da equipe de saúde envolvido em seu cuidado. (CASTLETON, 2011; LIEBL, 2015)

Desta forma, os centros de tratamento de oncologia devem ser amplamente encorajados a desenvolver e melhorar continuamente suas fontes de informação e educação em saúde ao paciente, principalmente porque o oncologista ainda é visto como a fonte mais confiável e importante de informação. O conteúdo do site deve ser desenvolvido de forma a facilitar seu encontro pelas ferramentas de busca da internet, sob este aspecto torna-se fundamental analisar quais são as palavras-chave mais procuradas pelos pacientes. Adicionalmente, a linguagem utilizada deve ser de fácil compreensão e o conteúdo escrito por autores confiáveis. Estas características auxiliam não só um aumento do número de visitas e consequente ampliação da visibilidade do site, como também contribuem para que o paciente permaneça mais tempo no mesmo site e busque nele mais conteúdo. Esse cenário evidencia a importância da internet como fonte de informação ao paciente com câncer. Pacientes que se informam melhor sobre sua doença, cooperam melhor com seu tratamento e colaboram para uma relação médico-paciente mais profícua. (CASTLETON, 2011; POLL-FRANSE, 2008; LIEBL, 2015)

O desenvolvimento de novas estratégias de tratamento dos efeitos adversos dermatológicos às terapias anticâncer, bem como a orientação do paciente sobre o que esperar de efeitos adversos, tanto sistêmicos quanto dermatológicos são essenciais para

minimizar o impacto negativo do tratamento. Para o paciente, muitas vezes perceber-se no controle de seus sintomas físicos e emocionais torna-se tão importante quanto o controle da própria doença, tornando possível a melhora da qualidade de vida e até mesmo os resultados do tratamento. (CASTLETON, 2011; POLL-FRANSE, 2008)

Assim, diante da alta conectividade da população, com muitas informações equivocadas, mas de rápida disseminação que podem impactar no tratamento oncológico, dado a busca por automedicações para minimizar efeitos adversos. E a importância da imagem corporal ligado nitidamente ao estado da pele dos pacientes, geram dúvidas que precisam ser esclarecidas de forma correta por uma fonte confiável. Um câncer center como o A C Camargo, não pode se privar das suas funções não somente no cuidado individual de cada paciente, o que faz primorosamente, como também socialmente, no sentido de fornecer à sociedade informações atualizadas e pertinentes aos cuidados com a pele antes, durante e após o tratamento oncológico. Neste sentido, impulsionados pelas constantes dúvidas que os pacientes, em especial as mulheres, apresentam no dia a dia do consultório e nesta função comunitária do A C Camargo Cancer Center, surgiu a ideia de criar um guia de cuidados com a pele para pacientes oncológicos, para que sirva de instrumento de fácil acesso não somente aos pacientes, mas até para profissionais da saúde e como fonte altamente confiável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bajpai J, Kagwade S, Chandrasekharan A, Dandekar S, Kanan S, Kembhavi Y, Ghosh J, Banavali SD, Gupta S. "Randomised controlled trial of scalp cooling for the prevention of chemotherapy induced alopecia". *Breast*. 2020 Feb; 49:187-193. doi: 10.1016/j.breast.2019.12.004. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31865282; PMCID: PMC7375683.
2. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. Wainstein AJ, Calabrich A, Melo AC, Buzaid AC, Katz A, Anjos

- CA, et al. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. *Braz J Oncol.* 2017; 13:1-15
3. Castleton K, Fong T, Wang-Gillam A, Waqar MA, Jeffe DB, Kehlenbrink L, Gao F, Govindan R. A survey of Internet utilization among patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2011 Aug;19(8):1183-90. doi: 10.1007/s00520-010-0935-5. Epub 2010 Jun 18. PMID: 20556435.
 4. Cerca de 86% dos brasileiros com acesso à internet utilizam a rede para buscar orientações sobre saúde, remédios e suas condições médicas. Esta foi a constatação de pesquisa realizada pela Bupa Health Pulse. Disponível em: <https://www.anayacorp.com.br/86-dos-brasileiros-buscam-orientacao-medica-na-internet/>
 5. Conselho Federal de Farmácia (CFF). Pesquisa mostra que 77% dos brasileiros têm o hábito de se automedicar. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/noticias/10535-pesquisa-aponta-que-77-dos-brasileiros-tem-o-habito-de-se-automedicar.html>.
 6. Cury-Martins J, Eris APM, Abdalla CMZ, Silva GB, Moura VPT, Sanches JA. Management of dermatologic adverse events from cancer therapies: recommendations of an expert panel. *An Bras Dermatol.* 2020 Mar-Apr;95(2):221-237. doi: 10.1016/j.abd.2020.01.001. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32165025; PMCID: PMC7175407.
 7. Hirsch J. An anniversary for cancer chemotherapy. *JAMA.* 2006 Sep 27;296(12):1518-20. doi: 10.1001/jama.296.12.1518. PMID: 17003400.
 8. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf

9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa mostra que 82,7% dos domicílios brasileiros tem acesso à internet. Disponível em: <https://www.gov.br/mcom/pt-br/noticias/2021/abril/pesquisa-mostra-que-82-7-dos-domicilios-brasileiros-tem-acesso-a-internet>.
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estatísticas de câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
11. Kinoshita T, Nakayama T, Fukuma E, Inokuchi M, Ishiguro H, Ogo E, Kikuchi M, Jinno H, Yamazaki N, Toi M. Efficacy of Scalp Cooling in Preventing and Recovering From Chemotherapy-Induced Alopecia in Breast Cancer Patients: The HOPE Study. *Front Oncol*. 2019 Aug 6; 9:733. doi: 10.3389/fonc.2019.00733. PMID: 31448235; PMCID: PMC6691158.
12. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, Schellongowski P; Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017 Apr 14;21(1):89. doi: 10.1186/s13054-017-1678-1. PMID: 28407743; PMCID: PMC5391608.
13. Lei Geral de Proteção de Dados. Disponível em: <http://www.mpf.mp.br/servicos/lgpd/o-que-e-a-lgpd#:~:text=A%20Lei%20Geral%20de%20Prote%C3%A7%C3%A3o,da%20personalidade%20da%20pessoa%20natural.&text=Esclarece%20ainda%20que%20todos%20os,digital%2C%20est%C3%A3o%20sujeitos%20%C3%A0%20regula%C3%A7%C3%A3o>.
Consulta em: 06/02/2022
14. Liebl P, Seilacher E, Koester MJ, Stellamanns J, Zell J, Hübner J. What cancer patients find in the internet: the visibility of evidence-based patient information - analysis of

- information on German websites. *Oncol Res Treat.* 2015;38(5):212-8. doi: 10.1159/000381739. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25966768.
15. Marco Civil da Internet. Disponível em: <https://www.tjdft.jus.br/institucional/imprensa/campanhas-e-produtos/direito-facil/edicao-semanal/marco-civil-da-internet> . Consulta em: 06/02/2022
16. National Cancer Institute (NCI). Radiation Therapy and You: Support for people with cancer. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/radiation-therapy-and-you>.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines. Management of immunotherapy- related toxicities. Disponível em:
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines. Treatment by cancer type. Disponível em: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
19. Nove em cada dez brasileiros buscam informações sobre a saúde na internet. Disponível em: <https://tiinside.com.br/22/01/2018/nove-em-cada-dez-brasileiras-buscam-informacoes-sobre-saude-na-internet/>
20. Organização Mundial da Saúde – World Health Organization (WHO). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
21. Pennycook G, Rand DG. The Psychology of Fake News. *Trends Cogn Sci.* 2021 May;25(5):388-402. doi: 10.1016/j.tics.2021.02.007. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33736957.
22. Pulido CM, Ruiz-Eugenio L, Redondo-Sama G, Villarejo-Carballido B. A New Application of Social Impact in Social Media for Overcoming Fake News in Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr 3;17(7):2430. doi: 10.3390/ijerph17072430. PMID: 32260048; PMCID: PMC7177765.

23. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Aug;71(2):203.e1-203.e12; quiz 215-6. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.014. PMID: 25037800.
24. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Aug;71(2): 217.e1-217.e11; quiz 227-8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.013. PMID: 25037801.
25. Richard A, Harbeck N, Wuerstlein R, Wilhelm FH. Recover your smile: Effects of a beauty care intervention on depressive symptoms, quality of life, and self-esteem in patients with early breast cancer. *Psychooncology.* 2019 Feb;28(2):401-407. doi: 10.1002/pon.4957. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30511433; PMCID: PMC6590176.
26. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, Balagula Y, Gordon J, West DP, Lacouture ME. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol.* 2013 Aug;14(4):327-33. doi: 10.1007/s40257-013-0021-0. PMID: 23625802.
27. Santé Marketing em Saúde. 94,4% dos internautas brasileiros procuram informações de saúde na internet. Disponível em: <https://santeconsulting.com.br/saude-na-internet/>
28. Santhosh A, Kumar A, Pramanik R, Gogia A, Prasad CP, Gupta I, Gupta N, Cheung WY, Pandey RM, Sharma A, Batra A. Randomized double-blind, placebo-controlled study of topical diclofenac in the prevention of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine (the D-TORCH study). *Trials.* 2022 May 19;23(1):420. doi: 10.1186/s13063-022-06353-2. PMID: 35590388; PMCID: PMC9117836.

29. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Davies MJ, Ernstoff MS, Fecher L, Ghosh M, Jaiyesimi I, Mammen JS, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Reichner CA, Seigel C, Song JM, Spira A, Suarez-Almazor M, Swami U, Thompson JA, Vikas P, Wang Y, Weber JS, Funchain P, Bollin K. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440. Epub 2021 Nov 1. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Jan 20;40(3):315. PMID: 34724392.
30. van de Poll-Franse LV, van Eenbergen MC. Internet use by cancer survivors: current use and future wishes. *Support Care Cancer*. 2008 Oct;16(10):1189-95. doi: 10.1007/s00520-008-0419-z. Epub 2008 Feb 22. PMID: 18293014.



Imagem adaptado de: www.istock.com

2 ANATOMIA E FISILOGIA DA PELE

A pele é um órgão complexo que recobre toda a superfície do corpo, cerca de 1,8m², conferindo uma barreira física entre a porção interna do organismo e o meio ambiente. A barreira cutânea é um sistema complexo formado por componentes que se inter-relacionam, de forma que qualquer modificação de um desses componentes causa alteração da barreira. (CHAMBERS, 2019; PROKSCH, 2008)

Dentre as funções da barreira cutânea destacam-se (figura 1):

1. regulação de temperatura, gerindo a perda de água e eletrólitos através da pele;
2. função imunológica ao impedir a entrada de microrganismos patogênicos, bem como ao reduzir a penetração de substâncias químicas;
3. função sensorial, pois contém nervos sensoriais e autonômicos e receptores sensoriais que detectam estímulos de tato, vibração, pressão, temperatura, dor e coceira.

Além de conhecer as funções da pele, para a melhor compreensão de suas alterações e de como as terapêuticas atuam sobre a pele, é importante saber como é sua estrutura.

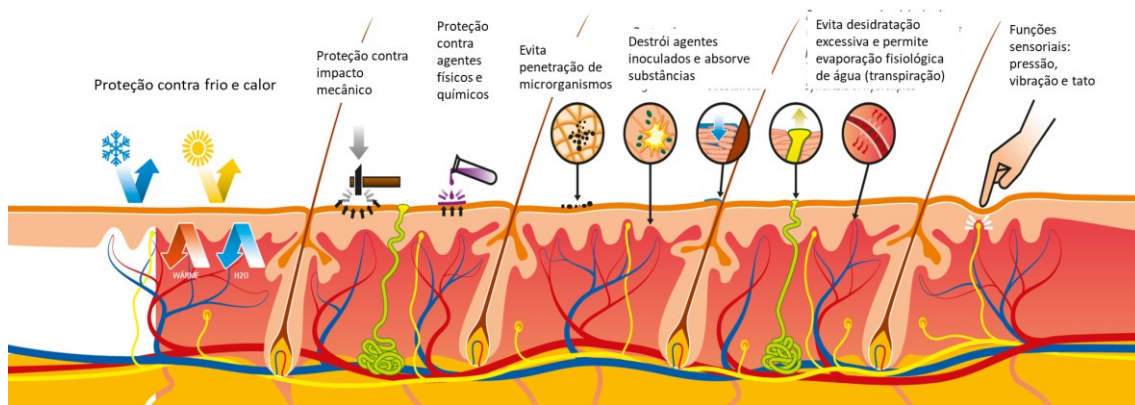


Figura 1. Funções da pele. Adaptado de: www.shutterstock.com

Estrutura normal da pele e suas características:

A pele é composta por três camadas (figura 2):

1. epiderme
2. derme
3. hipoderme

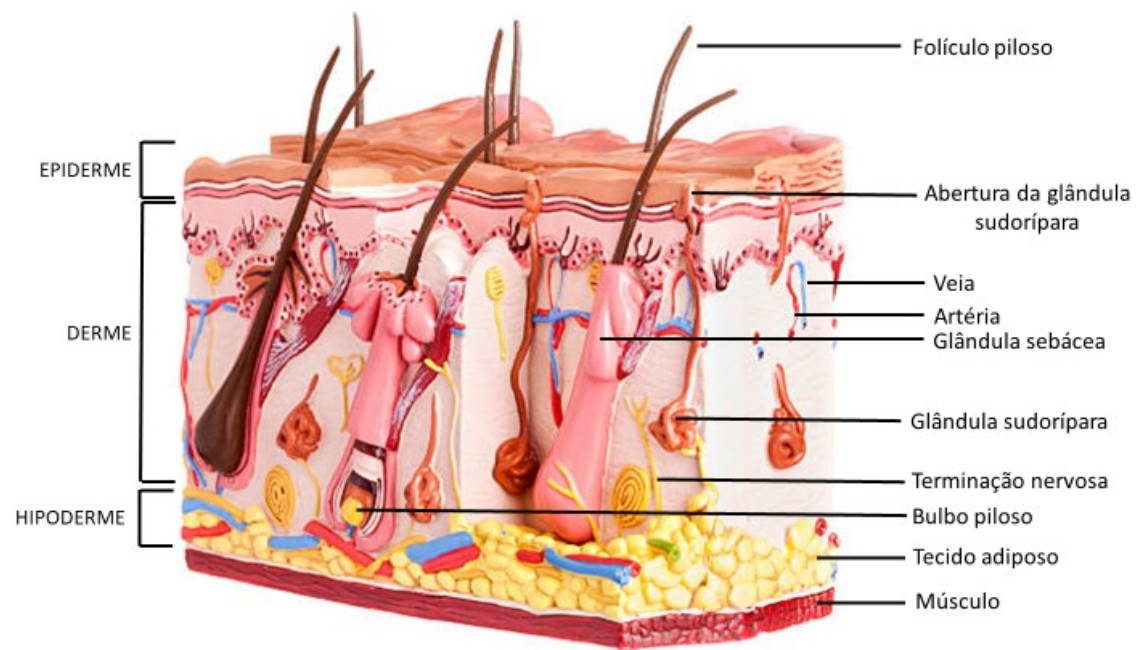


Figura 2. Estrutura normal da pele. Adaptado de: www.shutterstock.com

2.1. Epiderme:

A epiderme normal é composta em sua maior parte (95%) por células chamadas de queratinócitos. Os queratinócitos se originam na camada mais interna da epiderme, a camada basal e vão amadurecendo em direção ao meio externo até perderem totalmente seu núcleo e organelas e serem eliminados no processo de renovação celular. Ao longo desse processo de maturação, uma série de alterações morfológicas ocorrem nos queratinócitos, com fragmentação progressiva do núcleo. Essas alterações dos queratinócitos em diversos estágios de maturação caracterizam as camadas da epiderme: camada basal (germinativa), camada espinhosa, camada granulosa, camada córnea.

Além dos queratinócitos, também estão presentes na epiderme: os melanócitos, responsáveis pela produção da melanina que dá cor à pele; as células de Langerhans, responsáveis pela imunovigilância cutânea, ou seja, captam, processam e apresentam antígenos aos linfócitos T e células de Merkel, com função sensorial. (KHAVKIN, 2011)

A melanina é produzida a partir da ação da tirosino-quinase sobre a tirosina e armazenada em melanossomos que, por sua vez, são transportados através dos dendritos dos melanócitos para cada 4 a 10 queratinócitos adjacentes a ele da camada basal. As variações étnicas de pigmentação decorrem não da quantidade de melanócitos, mas sim de sua atividade. Observa-se maior concentração de melanócitos em áreas expostas ao sol em todas as idades. Contudo, com o passar dos anos, a densidade de melanócitos diminui 6 a 8% por década, o que explica o aumento difuso da pigmentação e diminuição da densidade de melanócitos que ocorre com o passar dos anos. (KHAVKIN, 2011; BARONI, 2012; CHAMBERS, 2019; PROKSCH, 2008)

A função de barreira da pele é desempenhada principalmente pelo estrato córneo, formado por uma camada contínua de células enriquecidas por proteínas (queratinócitos) que se conectam através de estruturas conhecidas como desmossomos e circundadas por uma matriz intercelular composta por camadas lamelares de lipídeos. Na fase final da diferenciação dos queratinócitos da camada granulosa para a camada córnea, ocorrem profundas mudanças que resultam na sua transformação para células achatadas e anucleadas, preenchidas por filamentos de queratina e rodeadas por uma matriz lipídica hidrofóbica. A adesão e ordem entre esses queratinócitos achatados e anucleados é mantida graças à ação de proteínas da matriz extracelular como involucrina, loricrina, queratolialina e principalmente, filagrina. As camadas nucleadas da epiderme, mais profundas, por sua vez, desempenham um importante papel da regulação da perda de água trans epidérmica quanto prevenindo a entrada de substâncias nocivas na pele. A ruptura aguda ou crônica da barreira cutânea leva a um aumento da síntese de DNA e aumento da proliferação de queratinócitos, resultando em hiperplasia epidérmica, que clinicamente pode se manifestar através de espessamento da pele (figura 3). Na pele normal, uma célula da camada basal demora cerca de 14 dias para se transformar numa célula da camada granulosa e mais 14 dias para atravessar toda a camada córnea e descamar para a superfície da pele (figura 4). Clinicamente, a ruptura aguda da barreira cutânea se manifesta por aumento de sensibilidade com prurido ou ardor que, quando não tratados precocemente, levam a um espessamento da camada córnea da pele pelo atrito da coçadura e se traduz por uma calosidade que é chamada de neurodermite ou líquen simples crônico. Ou seja, a pele funcionaria como um “muro de defesa”, cujos “tijolos” seriam representados pelas células da pele e o “cimento” seria representado principalmente

pela secreção sebácea e outras proteínas intercelulares (filagrina, loricrina, involucrina, queratoialina). A ruptura da barreira equivale a formar um buraco nessa estrutura de defesa e, assim, torná-la mais frágil e suscetível à agressão de tudo que está no meio externo, como poluição, pequenas partículas de poeira e micróbios. Quando esses “agressores” tentam atravessar o “muro de defesa”, as células de defesa presentes na pele soam um alarme e desencadeiam uma reação inflamatória que se manifesta por prurido e coçadura na tentativa de remover mecanicamente o invasor (figura 3). A oclusão da barreira rota previne parcialmente o aumento da síntese de DNA e da síntese lipídica. (BARONI, 2012; PROKSCH, 2008)

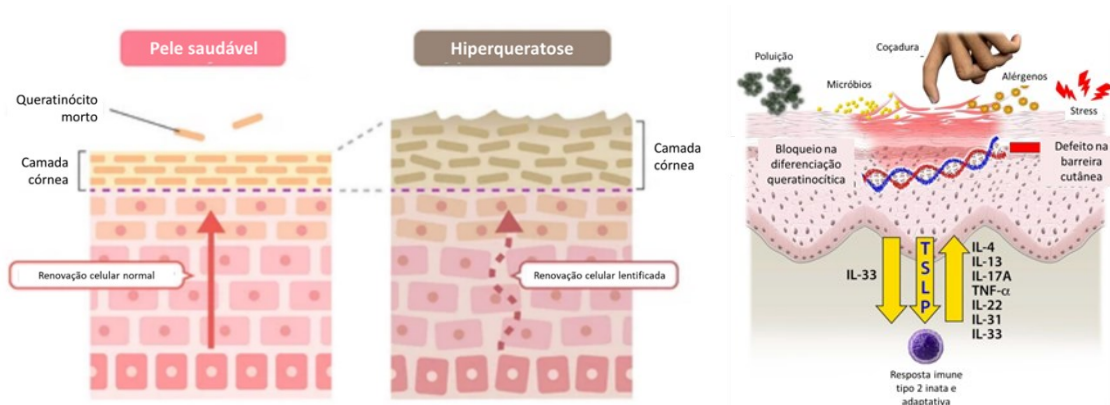


Figura 3. Disfunção da barreira cutânea. Adaptado de: 1. www.shutterstock.com. 2. Leung DYM, Berdyshev E, Goleva E. Cutaneous barrier dysfunction in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jun;145(6):1485-1497. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.021. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2021 Sep;148(3):905. PMID: 32507227; PMCID: PMC7291847.

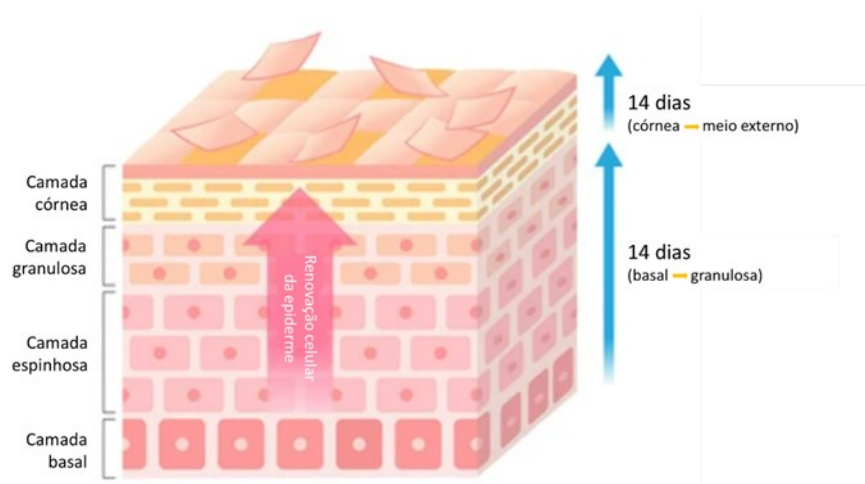


Figura 4. Renovação celular da epiderme. Adaptado de: www.shutterstock.com

A concentração de cálcio extracelular é um importante fator na regulação da síntese dessas proteínas intercelulares epidérmicas (filagrina, loricrina, involucrina, queratolialina), bem como na adesão intercelular e diferenciação epidérmica. Uma barreira alterada se reconstitui normalmente quando exposta a uma solução isotônica, hipo ou hipertônica, mas não quando exposta ao ar. Contudo, a presença de cálcio e potássio na solução inibe a recuperação da barreira. As maiores concentrações de cálcio são encontradas na camada granulosa; já na camada córnea, essa concentração é muito baixa, pois os lipídeos extracelulares não permitem a dissolução de íons. Desta forma, como mostra a figura 4, a diminuição do gradiente de cálcio no meio extracelular após ruptura da barreira cutânea, estimula a síntese de corpos lamelares e lipídios, o que, por fim, terá como resultado o restabelecimento da barreira e recuperação do gradiente de íons cálcio (figuras 5, 6). (BARONI, 2012)

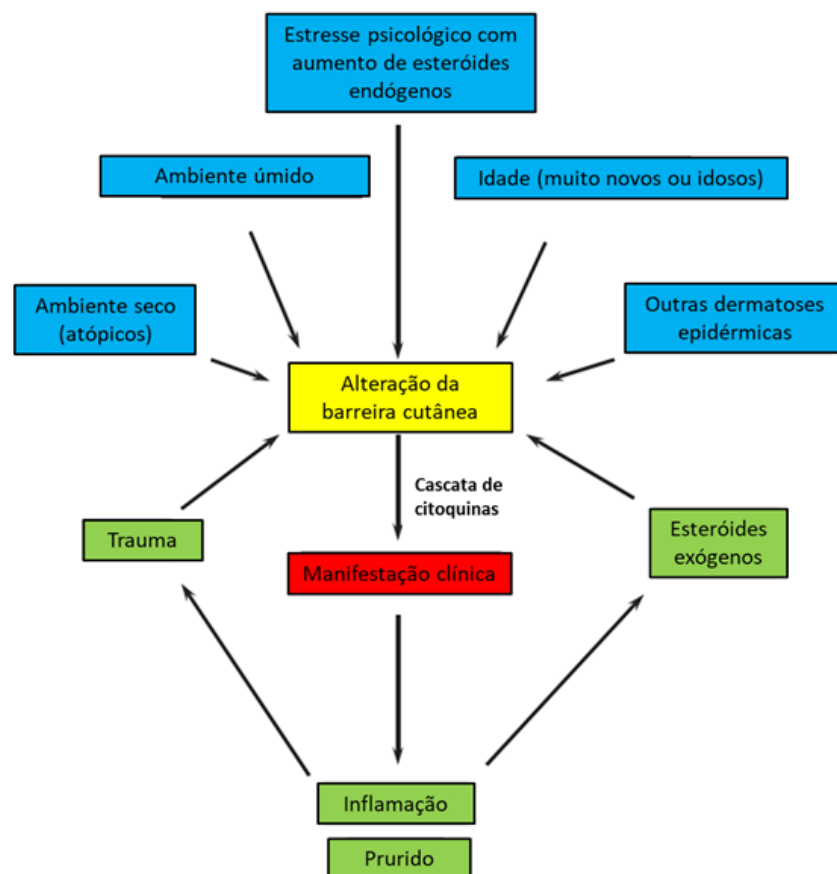


Figura 5. Alterações no gradiente de cálcio após ruptura da barreira cutânea regulam a secreção de corpos lamelares e a diferenciação epidérmica. (adaptado de: Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol*. 2008 Dec;17(12):1063-72. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786. x. PMID: 19043850)

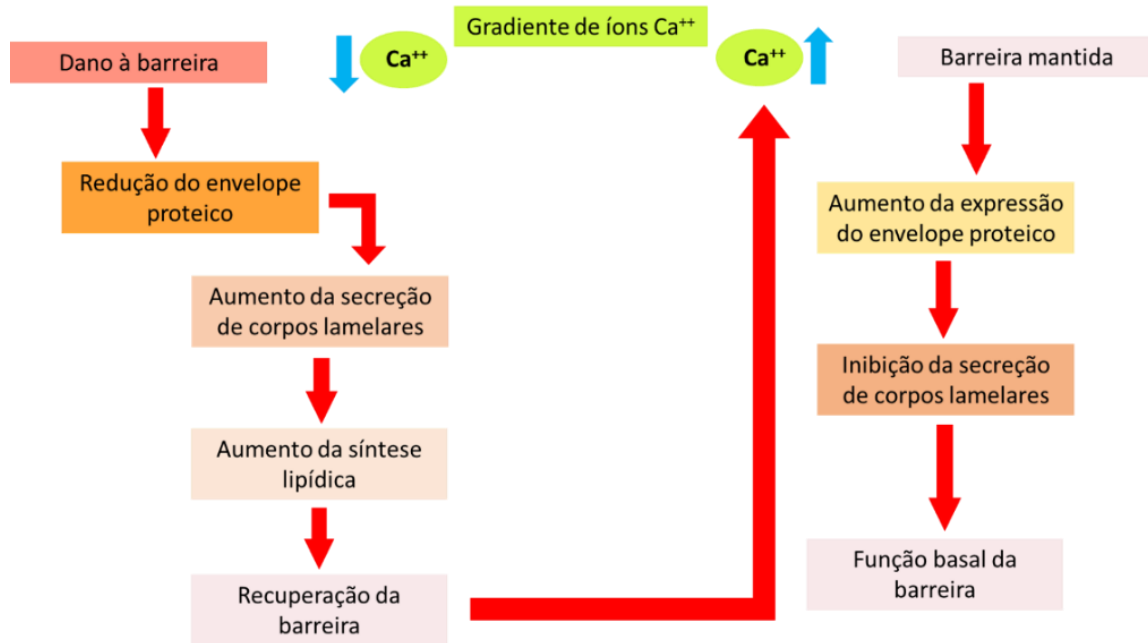


Figura 6. Influência do gradiente de cálcio na recuperação da barreira cutânea

Os lipídeos epidérmicos formam o cimento entre as células do estrato córneo e são sintetizados por queratinócitos através de produtos intermediários do metabolismo ou de ácidos graxos livres. Esses lipídeos são armazenados em organelas chamadas corpos lamelares e, como resposta a um provável aumento de concentração de cálcio na transição da camada granulosa para a córnea, essas lamelas se movem para o ápice das células granulosas mais apicais e liberam seu conteúdo para os espaços intercelulares por exocitose. (MADISON, 2003; BARONI, 2012)

As ceramidas representam cerca de 30 a 40% do conteúdo lipídico do estrato córneo e resultam da hidrólise de glicosfingolípides. Os fosfolipídeos resultantes dessa hidrólise se transformam em ácidos graxos livres. O colesterol epidérmico, por sua vez, apesar de poder ser reabsorvido pelas células basais através da circulação, provém da síntese *in situ* a partir do acetato. Sua função é dar flexibilidade à barreira cutânea, tornando-a menos rígida e, portanto, mais resistente. (MADISON, 2003; BARONI, 2012)

Tanto lipídios quanto ceramidas proporcionam a coesão entre os queratinócitos da epiderme, auxiliando, portanto, na manutenção da estrutura do “muro de tijolos”. Algumas dermatoses, como por exemplo, dermatite atópica, ictiose lamelar e psoríase, tem como uma de suas características a deficiência desse cimento intercelular. Isso também pode ser

observado em algumas alterações sistêmicas que levam ao ressecamento da pele (como hipotireoidismo, desidratação) e mesmo por hábitos de higiene (uso de bucha no banho, esfoliação frequente, sabonetes abrasivos, banhos muito quentes) e fatores climáticos (climas frios e secos). Todas as situações citadas levam à diminuição da coesão das células da camada córnea (a mais externa da pele). Desta forma, os “tijolos” começam a se desprender e abrir frestas para a entrada de agentes do meio externo (poeira, micróbios, poluição) na pele. As células de defesa da pele (células de Langerhans) detectam a presença de invasores e soam o alarme de defesa que se manifestará através de reação inflamatória, cujo sintoma inicial será o prurido, seguido de vermelhidão e inchaço no local (figuras 7 e 8).

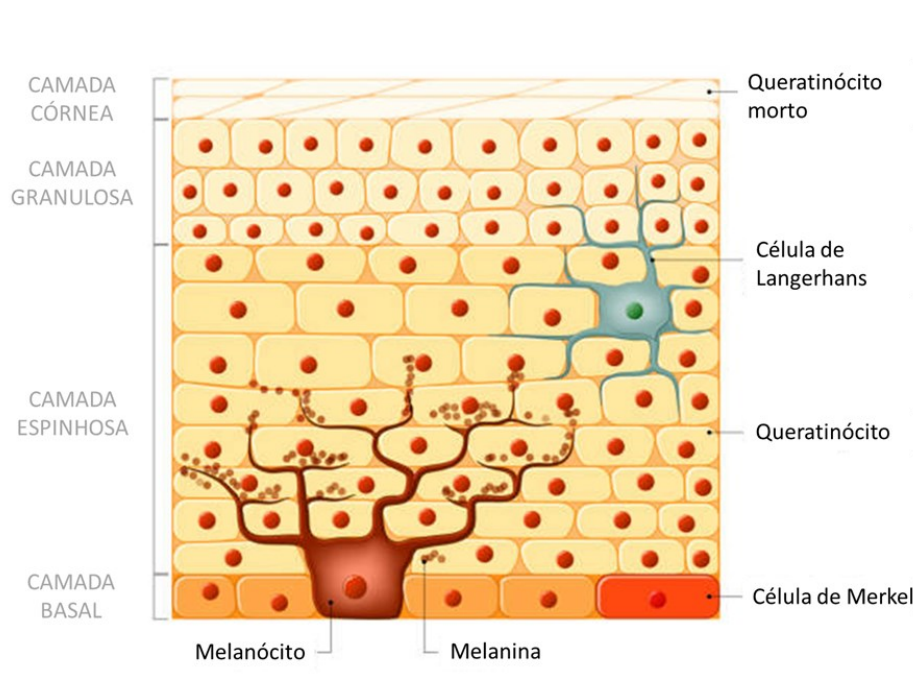


Figura 7. Epiderme: camadas e células. As células de Langerhans fazem parte do sistema imunológico e identificam a presença de antígenos, desencadeando a reação inflamatória. Os melanócitos se dispõem na camada basal, a cada quatro queratinócitos e sua atividade é maior quanto mais alto o fototipo, ou seja, a quantidade de melanócitos é a mesma entre as diferentes raças, o que determina o tom da pele é a atividade do melanócito e a cor da melanina produzida. As células de Merkel também estão dispostas entre os queratinócitos basais e sua função está relacionada à percepção tátil. Adaptado de: www.istock.com

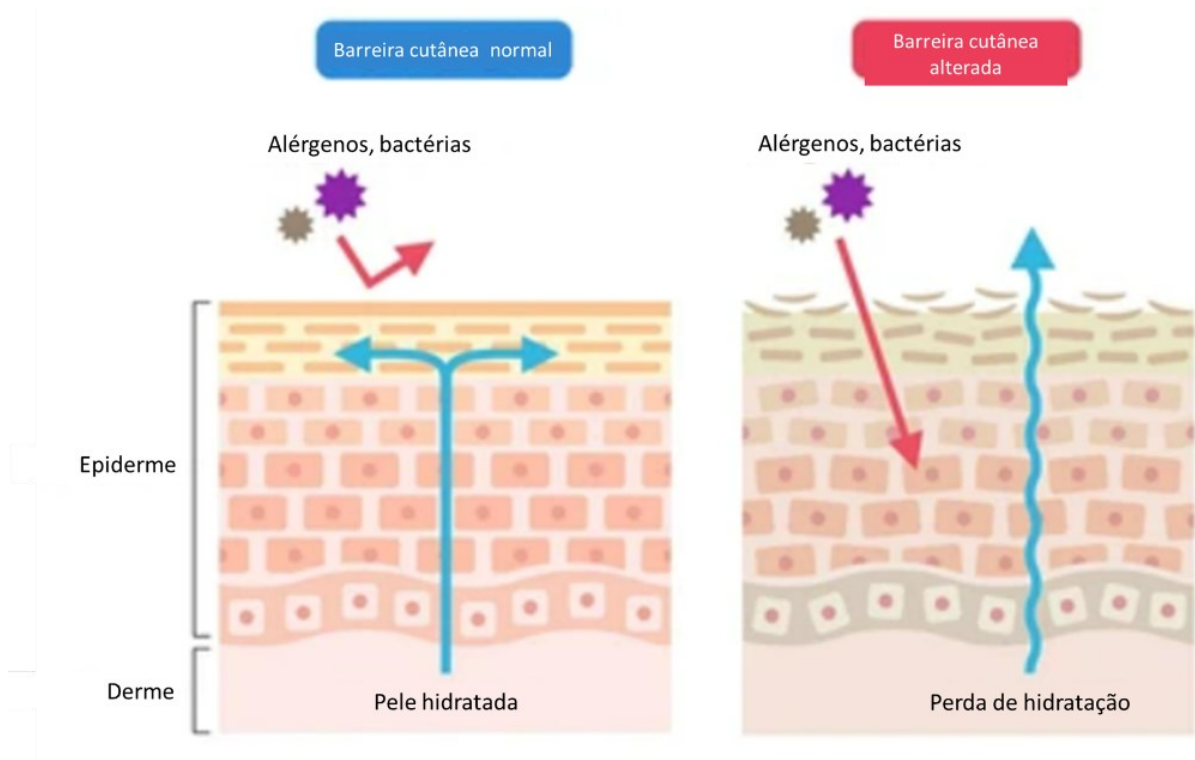


Figura 8. Função de barreira cutânea: na pele com barreira alterada, a perda de adesão entre os queratinócitos da camada córnea permite a entrada de alérgenos do meio externo, desencadeando uma reação inflamatória. Adaptado de: www.shutterstock.com

2.2. Derme:

A derme é a segunda camada da pele, localizada logo abaixo da epiderme e responsável pela nutrição da epiderme. O colágeno é o principal constituinte da derme e é feito de fibras colágenas sintetizadas por fibroblastos. Mais de 90% das fibras dérmicas são feitas de colágeno intersticial, principalmente tipos I e III, proporcionando resistência à tração e resistência mecânica à pele. A derme divide-se em derme papilar (mais superficial) e reticular (mais profunda). A derme papilar forma projeções ao longo de sua junção com a epiderme, conhecidas como papilas dérmicas que aumentam a adesão entre epiderme e derme e a área de interface entre as duas camadas. Na derme papilar as fibras de colágeno dispõem-se de forma menos organizada, observando-se também fibras elásticas (responsáveis por devolver à pele sua configuração normal após a deformação), fibrócitos (fibroblastos quiescentes, sem atividade metabólica), vasos sanguíneos e terminações nervosas. Na derme reticular, as fibras de colágeno são mais compactas, as fibras elásticas mais espessas, além de conter a parte

profunda dos apêndices epidérmicos, redes vasculares e nervosas. As células dérmicas ficam imersas na substância fundamental amorfa, constituída por glicoproteínas e proteoglicanos e sintetizada pelos fibroblastos, abundantes na derme papilar (figura 9). (KHAVKIN, 2011; PILKINGTON, 2021; RITTIÉ, 2015)

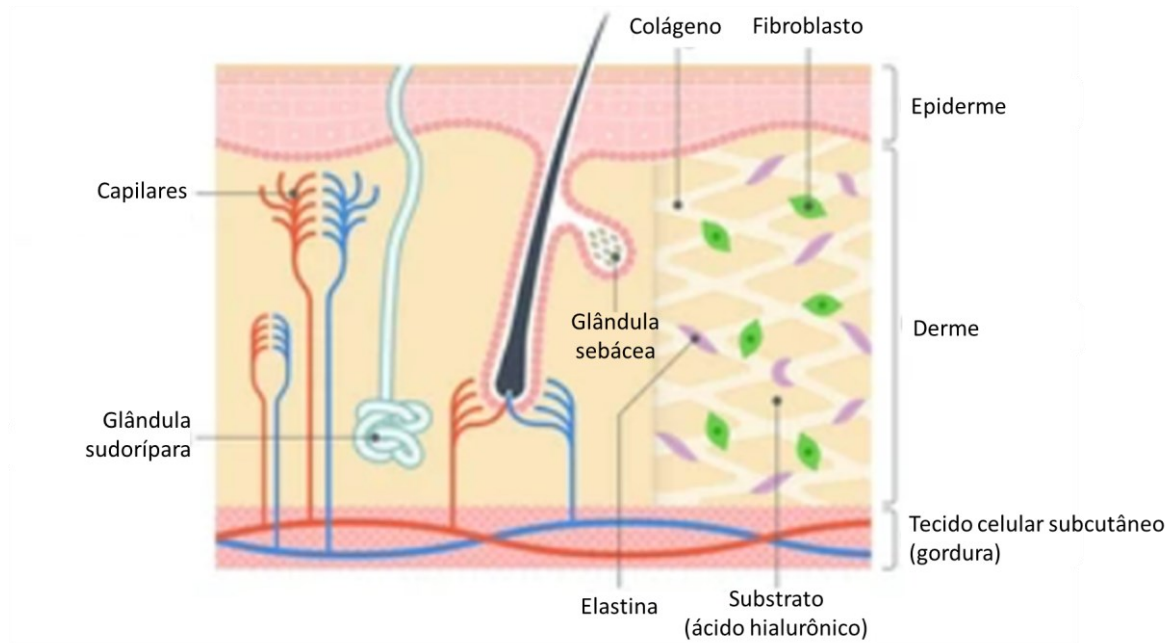


Figura 9. Estrutura da derme: as células que compõem a derme são os fibroblastos, células responsáveis pela produção das fibras de colágeno e elastina, responsáveis pela resistência e elasticidade da pele. Na derme ainda se encontram os vasos sanguíneos que nutrem derme e epiderme, as glândulas sudoríparas responsáveis pela produção de suor e regulação térmica e as glândulas sebáceas sempre anexas a um folículo, onde liberam sua secreção, responsável pela lubrificação e impermeabilização da pele. Pêlos e unhas, apesar de serem anexos epidérmicos, ou seja, são compostos por queratinócitos epidérmicos empilhados, estão invaginados na derme, de onde também recebem a vascularização necessária para sua nutrição. Adaptado de: www.shutterstock.com

Além de colágeno e elastina, na derme também estão presentes os vasos sanguíneos responsáveis pela nutrição da derme e da epiderme, já que esta última não tem vascularização própria. As glândulas sudoríparas e terminações nervosas também se localizam na derme, bem como as glândulas sebáceas que liberam sua secreção no folículo piloso. Os anexos cutâneos, unhas e pêlos, são estruturas compostas por queratinócitos epidérmicos empilhados, mas que se invaginam na derme de onde recebem a vascularização necessária para seu desenvolvimento.

Ao longo dos anos, com o processo de envelhecimento, a diminuição da atividade dos fibroblastos resulta numa diminuição e desorganização das fibras de colágeno e elastina, o que torna a derme mais frouxa, com a junção dermoepidérmica mais retificada, diminuindo a superfície de contato da epiderme com a derme. Visualmente, isso se traduz numa pele mais flácida, fina e enrugada por diminuição de colágeno e elastina, e com maior tendência ao ressecamento.

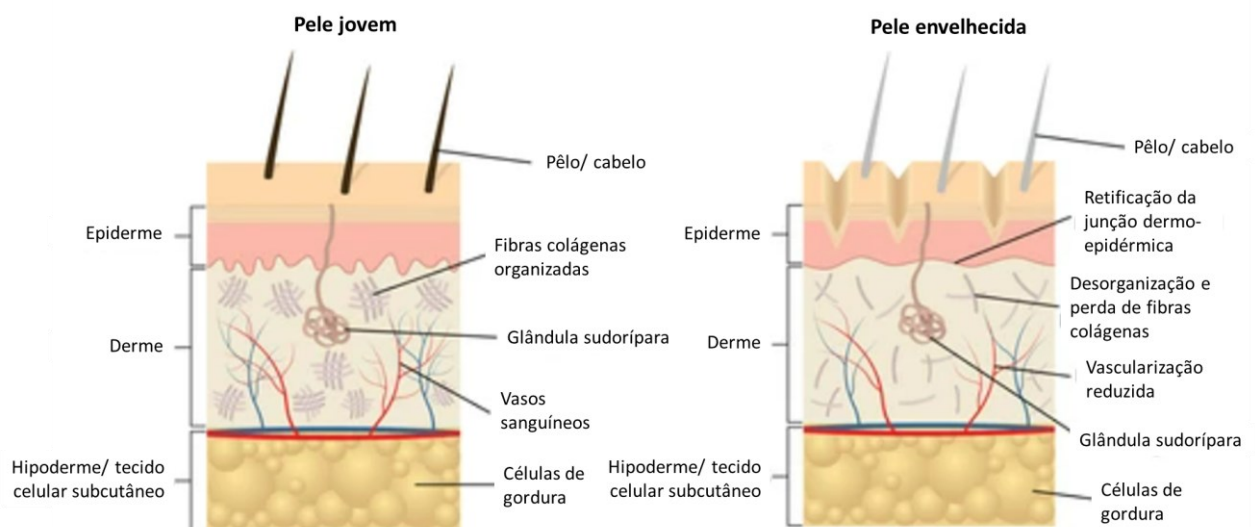


Figura 10. Comparação entre a estrutura da derme e conformação da epiderme na pele jovem e na pele envelhecida

2.3. Hipoderme:

O tecido subcutâneo fornece proteção mecânica contra choques e proteção térmica contra calor e frio excessivos, além de atuar como órgão endócrino no armazenamento e como fonte de energia. A gordura que se distribui no tecido subcutâneo, também chamada de gordura “branca”, representa 85-90% da gordura corporal total, sendo o restante responsável pela gordura visceral ou “marrom”. Com o processo de envelhecimento, há alterações no metabolismo dos adipócitos e da síntese de adipoquinas, levando a modificações na distribuição da gordura corporal, com diminuição da relação entre gordura subcutânea e visceral, visualmente isso se traduz por pernas e braços mais finos (por diminuição da gordura subcutânea) e aumento do volume abdominal (por aumento da gordura visceral). De modo geral, a relação gordura subcutânea: visceral em indivíduos idosos, é um determinante de

resistência insulínica mais preciso que a gordura visceral sozinha. (KHAVKIN, 2011; BARONI, 2012; RITTIÉ, 2015)

Trabalhos recentes identificaram adipócitos como uma fonte de peptídeos antimicrobianos. Em resposta à infecção por *S. aureus*, comum em pele, por exemplo, fibroblastos dérmicos podem se diferenciar em adipócitos e produzir o peptídeo antimicrobiano catelicidina, auxiliando neste processo de auto combate a estes processos infecciosos. (CHAMBERS, 2019)

2.4. Imunologia da pele:

Por muito tempo, acreditou-se que a pele atuasse como uma barreira de defesa inerte contra agentes ambientais potencialmente perigosos. Todavia, a pele é um órgão complexo com capacidade de distinguir o que faz parte do corpo (“*self*”) daquilo que não faz (“*não-self*”) e, desta forma, desencadear uma resposta imune específica (imunidade adaptativa). Além da imunidade adaptativa que ocorre como resposta à indução por estímulos imunológicos específicos, na pele também se observa a imunidade inata, que é inespecífica, diversificada e imediata e tem a função de proteger contra uma ampla gama de microrganismos invasores. Como parte da imunidade inata estão elementos que constituem a barreira físico-química da pele como: integridade estrutural, lipídios, pH ligeiramente ácido, secreção de complementos proteicos, citocinas e quimiocinas; além de recrutamento e ativação de leucócitos (neutrófilos, macrófagos e células *natural killer*) que irão fagocitar ou destruir os microrganismos invasores. (BARONI, 2012; PILKINGTON, 2021; NGUYEN, 2019)

Dentre as biomoléculas da pele, os peptídeos antimicrobianos (*antimicrobial peptides-AMPs*) e lipídios são as principais classes que participam da defesa da pele através da ruptura das membranas bacterianas. Os AMPs são expressos constitucionalmente ou induzidos após a ativação celular em resposta à estimulação inflamatória ou homeostática. As famílias de AMPs mais estudadas na pele humana são as defensinas e as catelicidinas, produzidas por diversas células da pele, como queratinócitos, fibroblastos, células dendríticas, monócitos e macrófagos, além do suor e das glândulas sebáceas. Os AMPs podem agir sinergicamente e ter ampla atividade contra espécies microbianas, algumas inclusive específicas contra determinados patógenos. Lipídios como esfingomielina, glucosilceramidas e fosfolipídios são

moléculas intermediárias, prontamente convertidas em esfingosina e diidrosfingosina, que exercem atividade antimicrobiana contra certas cepas bacterianas, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus leutus*, e *Propionibacterium acnes*, agentes infecciosos comuns à pele normal, mas que sob determinadas condições podem se multiplicar e causar doenças. Estes lipídios são armazenados em corpos lamelares encontrados em corneócitos no estrato córneo. Os sebócitos que residem nas glândulas sebáceas produzem sebo, que é rico em lipídios, como triacilglicerol, ésteres de cera, ácidos graxos não esterizados e esqualeno. O sebo serve como um "selo" para os folículos pilosos, evitando assim a entrada de micróbios nas camadas mais profundas da pele e o AMP dermicidina, expressa pelos sebócitos, exerce funções defensivas. Além disso, o sebo pode ser transformado em ácidos graxos livres pelas bactérias comensais da pele e, em humanos, os ácidos graxos livres derivados do sebo induzem a liberação de β -defensina 2 pelos sebócitos, sugerindo ainda que as glândulas sebáceas desempenham um papel defensivo inato. A β -defensina 2 é um peptídeo antimicrobiano com atividade contra bactérias Gram negativas e *Candida* e é a primeira citocina a ser produzida pela pele após contato com agentes microbianos. (BARONI, 2012; NGUYEN, 2019)

O pH da pele humana é de 5,4-5,9, o que a torna um ambiente inóspito para potenciais patógenos. Além disso, a diferença entre o pH da pele e do sangue (pH=7,4) também atua como forma de defesa caso micróbios rompam a barreira cutânea e entrem na circulação. Este pH baixo da pele é mantido através de diversos mecanismos. A filagrina, proteína que se liga às fibras de queratina, é degradada e acidifica o extrato córneo. Os ácidos graxos produzidos na camada córnea também participam de sua acidificação. As glândulas sudoríparas produzem eletrólitos e ácido láctico que reduzem o pH da pele e promovem a renovação epidérmica. O pH fisiológico da pele, mais ácido, é favorável a bactérias comensais, como *Staphylococcus epidermidis*, impedindo que cepas patogênicas, como *Staphylococcus aureus*, causem infecções no hospedeiro. (BARONI, 2012; NGUYEN, 2019)

As células imunes residentes na pele promovem a homeostase tecidual e atuam como sentinelas ativas através da apresentação de antígenos ambientais. Algumas dessas células imunes residentes migram para os gânglios linfáticos para induzir tolerância periférica aos autoantígenos teciduais ou iniciar respostas imunes robustas. Em casos de infecções ou lesão tecidual, as células do sistema imune residentes na pele interagem com as células do sistema

imune periférico a fim de gerar uma intrincada rede de defesa para resolver o insulto e restaurar o tecido ao seu estado original. A tabela 6 resume as funções dos subconjuntos de células mielóides e linfóides que são residentes na pele. (NGUYEN, 2019)

Tipo de célula imune	Localização	Funções durante homeostase	Funções inflamatórias	Funções durante a cicatrização
Células de Langerhans e dDC	- Céls de Langerhans: epiderme - dDC: derme papilar	- Apresentação de antígenos - Migração para linfonodos para induzir tolerância a antígenos-self - Controle de células T comensais específicas da pele	- Migração para linfonodos para induzir resposta imune adaptativa antígeno-específica - Indução resposta células T - Produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias para recrutamento de células imunes periféricas	- Migração para linfonodos e indução de resposta imune adaptativa primária - Promoção de angiogênese, re-epitelização, formação de tecido de granulação e produção de fatores de crescimento
Macrófagos/ macrófagos derivados de monócitos	Derme papilar e reticular	- Regeneração/ manutenção do folículo piloso - Fagocitose de debris celulares	- Produção de citocinas, quimiocinas para recrutamento de células imunes periféricas - Macrófagos inflamatórios produzem citocinas inflamatórias (IL-1β, TNFα, IL-6) - Fagocitose de agentes patogênicos e debris celulares	- Macrófagos reparadores produzem fatores de crescimento (VEGF, TGFβ) e citocinas regulatórias (IL-10) - Originar e induzir proliferação de fibroblastos - Expressão de MMPs durante a remodelação tecidual - Ativação de miofibroblastos
Mastócitos	Derme papilar e reticular	N/D	- Produção de mediadores inflamatórios envolvidos nas respostas alérgicas e asma, e recrutamento de células imunes - Produção de citocinas inflamatórias e secreção de histamina durante hipersensibilidade de contato	Indução de produção de colágeno (fibrose) através dos fibroblastos
Eosinófilos	Derme reticular	N/D	- Defesa contra parasitas - Degranulação, liberação de EPO, MBP, EPX/EDN, e ECP	N/D
Neutrófilos	Derme reticular	N/D (não abundantes na pele saudável)	- Fagocitose de patógenos invasores - Liberação de NETs (NETose) para imobilização de patógenos - Produção e secreção de fator XII da coagulação para induzir NETose - Liberação de quimioatrativos para recrutar outros neutrófilos para a área inflamada	- Secreção de laminina 5 β-3 para induzir adesão de queratinócitos - Responsivo ao VEGF e induz angiogênese
Linfócitos T $\alpha\beta$	- CD8+: epiderme - CD4+: epiderme e derme papilar	- Sentinelas que podem recrutar outros linfócitos para a pele - Se localizam ao redor dos folículos pilosos, talvez para controle de populações comensais da proximidade	- Induzem estado antiviral na pele através do mecanismo IFNγ - Efeitores T produzem citocinas cognatas (IFNγ, IL-γ, IL-17) - T_{regs} suprimem monócitos inflamatórios e outras células imunes autorreativas	Resolução da inflamação da ferida através de controle T_{reg}-mediado de monócitos inflamatórios
Linfócitos T $\gamma\delta$ (DETCs e dérmicos)	- DETCs: epiderme - Outras células T $\gamma\delta$: derme papilar	- Secreção de KGF e IGF-1 para manutenção da população de queratinócitos - Migração para linfonodos de drenagem após percepção de queratinócitos estressados; imunidade antitumoral	- Produção de IL-17 para indução de expressão de β-defensinas dos queratinócitos - Proteção contra infecção por <i>S. aureus</i> cutâneo - Relação com doenças como psoríase	Secreção de KGFs e IGF-1 para indução de expansão epidérmica
Linfócitos CD-1 restritos não- $\gamma\delta$	Derme papilar e reticular	N/D	- Defesa contra patógenos extracelulares - Suprime atividade celular autorreativa no lúpus eritematoso sistêmico	Células iNKT podem estar envolvidas na cicatrização de feridas pois controlam populações de neutrófilos inflamatórios
Linfócitos B	Derme reticular	N/D	- Relação com reações de hipersensibilidade tardia - Relação com doenças cutâneas autoimunes através da produção de auto-anticorpos específicos contra componentes da pele	N/D
Células não-imunes (queratinócitos e fibroblastos)	Epiderme e derme reticular	- Contribuem para a função de barreira da pele - Produção de rede de colágeno para integridade estrutural	- Produção de citocinas inflamatórias durante a doença (psoríase), estresse osmótico ou irradiação - Produção de AMPs em resposta a bactérias	- Migração para feridas próximas (re-epitelização) e restauração da função de barreira - Síntese de fibras de colágeno e outros componentes da matriz extracelular no leito da ferida

Tabela 6. Resumo das células imunes da pele: localização de cada tipo celular na pele e suas funções durante a homeostase, inflamação e cicatrização de feridas. dDC: células dendríticas dérmicas, ECP: proteína catiônica eosinofílica, EPO: peroxidase eosinofílica, EPX/EDN: proteína eosinofílica X/ neurotoxina derivada de eosinófilo, IFN: interferon, IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, IL: interleucina, iNKT: células *natural killer* invariáveis, KGF: fator de crescimento de queratinócito, MBP: proteína básica maior, MMP: metaloproteinases de matriz extracelular, N/D: não definido, NET: rede extracelular neutrofílica, TNF: fator de necrose tumoral, T_{reg}: célula T reguladora, VEGF: fator de crescimento endotelial vascular. Adaptado de: Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. Int J Mol Sci. 2019 Apr 12;20(8):1811. doi: 10.3390/ijms20081811. PMID: 31013709; PMCID: PMC6515324.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. Clin Dermatol. 2012 May-Jun;30(3):257-62. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.007. PMID: 22507037.
2. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. Immunology. 2020 Jun;160(2):116-125. doi: 10.1111/imm.13152. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31709535; PMCID: PMC7218662.
3. Khavkin J, Ellis DA. Aging skin: histology, physiology, and pathology. Facial Plast Surg Clin North Am. 2011 May;19(2):229-34. doi: 10.1016/j.fsc.2011.04.003. PMID: 21763983.
4. Madison KC. Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. J Invest Dermatol. 2003 Aug;121(2):231-41. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x. PMID: 12880413.
5. Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. Int J Mol Sci. 2019 Apr 12;20(8):1811. doi: 10.3390/ijms20081811. PMID: 31013709; PMCID: PMC6515324.

6. Pilkington SM, Bulfone-Paus S, Griffiths CEM, Watson REB. Inflammaging and the Skin. *J Invest Dermatol.* 2021 Apr;141(4S):1087-1095. doi: 10.1016/j.jid.2020.11.006. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33358020.
7. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol.* 2008 Dec;17(12):1063-72. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x. PMID: 19043850.

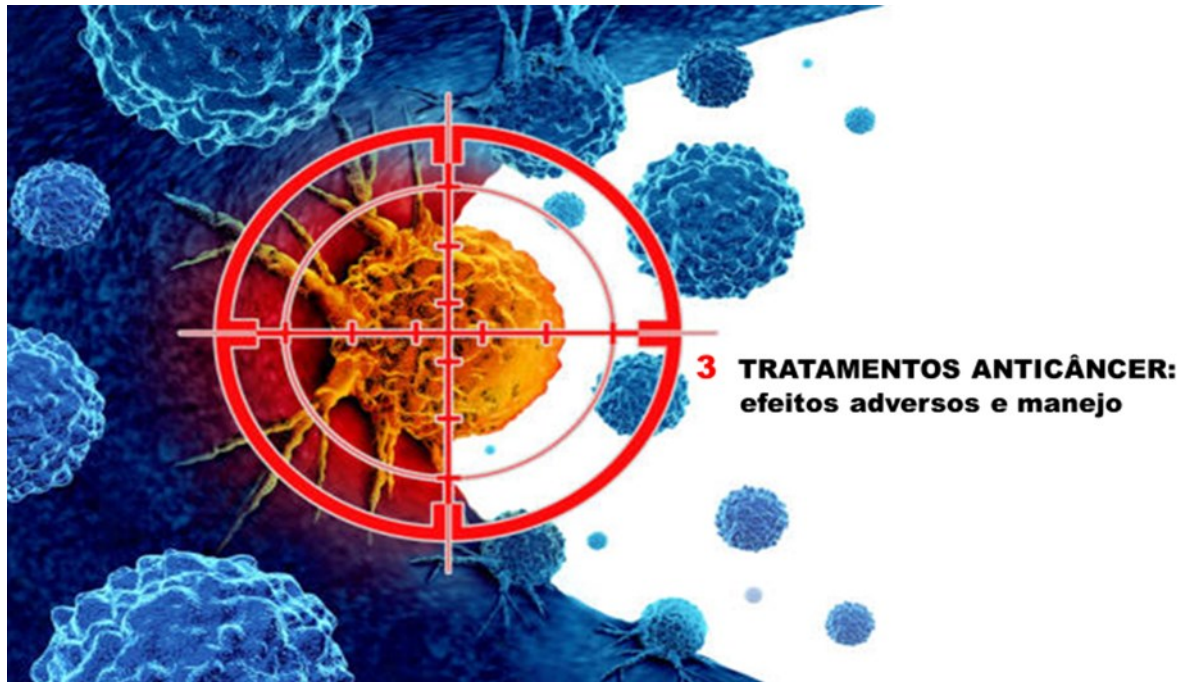


Imagem adaptado de: www.istock.com

3 Tratamentos sistêmicos anticâncer: efeitos adversos dermatológicos e manejo:

3.1 Quimioterapia clássica

3.2 Radioterapia

3.3 Hormonioterapia

3.4 Terapia alvo

3.5 Imunoterapia

Os termos utilizados neste manual para descrição dos efeitos adversos seguem os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do *National Cancer Institute* (NCI) que é um manual de terminologia descritiva utilizado para a comunicação de eventos adversos (EA), com uma escala de classificação de gravidade fornecida para cada termo de EA. (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)

De acordo com o CTCAE, um evento adverso (EA) é qualquer sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporariamente associados ao uso de um tratamento médico ou procedimento e que pode ou não estar relacionado ao tratamento ou procedimento médico. Um EA é um termo que é uma representação única de um evento específico usado para documentação médica e análises científicas.

O grau refere-se à gravidade do EA. O CTCAE classifica em graus 1 a 5 com características clínicas exclusivas e descrições de gravidade para cada EA com base nesta orientação geral:

Grau 1: Leve; assintomático ou sintomas leves; apenas observar clinicamente ou de forma diagnóstica; intervenção não indicada.

Grau 2: Moderado; sintomas mínimos; intervenção mínima, no local ou não invasiva; limitação das atividades de vida diárias (AVD) instrumentais apropriadas à idade (cozinhar, ir às compras, manusear dinheiro).

Grau 3: Grave ou clinicamente significativo, mas não com risco iminente à vida; hospitalização ou manutenção da internação indicada; limitação das AVD de autocuidado (banho, vestir e despir, alimentar-se, usar o banheiro, tomar as medicações, mas não acamado).

Grau 4: Risco à vida iminente; intervenção urgente.

Grau 5: Morte relacionada ao EA.

Os EA dermatológicos definidos pelo CTCAE e sua gravidade estão descritos a seguir:

Termo CTCAE	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Alopecia <i>Definição:</i> Distúrbio caracterizado pela diminuição da densidade dos cabelos em relação ao normal para um determinado indivíduo em determinada idade e localização corporal.	- Perda de cabelo de até 50% do normal; - não é evidente à distância, apenas em uma inspeção próxima; - um estilo de penteado pode camuflá-la; - não requer peruca para camuflar	- Perda de cabelo de $\geq 50\%$ normal; - evidente para os outros; - uma peruca pode ser necessária se o paciente deseja camuflar completamente a perda de cabelo; - impacto psicossocial associado			

Odor corporal (bromidrose) <i>Definição:</i> cheiro corporal anormal resultante do crescimento de bactérias que modificam a composição do suor.	• Odor suave; • intervenção médica não indicada; • autocuidado	• Odor pronunciado; • Tratamento indicado			
Dermatite bolhosa <i>Definição:</i> desordem da pele caracterizada pela formação de bolhas com conteúdo líquido	• Assintomática; • Acometimento de <10% da superfície corporal	• Bolhas dolorosas; • 10-30% superfície corporal acometida; • Limitação das atividades de vida diária instrumentais	• >30% superfície corporal acometida; • Atividades de auto-cuidado comprometidas	• >30% superfície corporal acometida; • Anormalidades hidro-eletrolíticas; • Internação em UTI ou unidade de queimados	Morte
Pele seca (xerose) <i>Definição:</i> pele fina e decamativa.	• <10% superfície corporal acometida; • Eritema e prurido ausentes	• 10-30% superfície corporal acometida; • Presença de eritema e prurido; • Limitação das atividades de vida diária instrumentais	• >30% superfície corporal acometida; • Prurido; • Atividades de auto-cuidado comprometidas		
Eczema <i>Definição:</i> pele avermelhada, inflamada, com crostas, prurido, descamação e formação de vesículas	• assintomático ou sintomas leves; • não requer intervenção médica	• Moderado; • tratamento tópico ou oral	• Grave ou clinicamente significativo, mas sem risco imediato à vida; • Tratamento intravenoso indicado		
Eritema multiforme <i>Definição:</i> presença de lesões em "alvo"- máculas arredondadas com centro pálido e bordas avermelhadas	• Lesões-alvo que cobrem <10% da superfície corporal; • sem aumento da sensibilidade cutânea	• Lesões-alvo cobrindo 10 - 30% da superfície corporal; • Aumento da sensibilidade cutânea	• Lesões-alvo cobrindo >30% da superfície corporal; • associadas a erosões orais ou genitais	• Lesões-alvo cobrem >30% da superfície corporal; • Alterações hidro-eletrolíticas; • Internação em UTI ou unidade de queimados	Morte
Eritrodermia <i>Definição:</i> desordem caracterizada por inflamação, vermelhidão da pele e descamação acometendo >90% da superfície corporal		• Eritema >90% superfície corporal; • sem sintomas associados; • limitação das atividades instrumentais de vida diária	• Eritema >90% superfície corporal; • sintomas associados (prurido ou sensibilidade); • limitação das AVDs de autocuidado	• Eritema >90% superfície corporal • Alterações hidro-eletrolíticas; • Internação em UTI ou unidade de queimados	Morte
Lipoatrofia <i>Definição:</i> Doença caracterizada pela retração do tecido adiposo.	• <10% da superfície corporal; • assintomático	• 10 - 30% da superfície corporal;	• >30% da superfície corporal;		

		- Eritema ou sensibilidade - limitação das atividades instrumentais de vida diária	- Eritema ou sensibilidade - limitação das atividades diárias de autocuidado		
Alterações da coloração capilar	presente				
Alterações da textura capilar	presente				
Hirsutismo <i>Definição:</i> crescimento excessivo de pêlos na mulher em locais onde o crescimento é considerado uma característica secundária masculina (barba, bigode, peito, abdômen) e sob controle de androgênios.	- Nas mulheres, aumento do comprimento, da espessura ou da densidade dos pêlos numa distribuição masculina; - Camuflagem através de depilação ou descoloração dos pêlos.	- Nas mulheres, aumento do comprimento, da espessura ou da densidade dos pêlos numa distribuição masculina; - Camuflagem através de barbear diário ou meios destrutivos de remoção do pêlo; - associado a impacto psicossocial			
Hiperidrose <i>Definição:</i> sudorese excessiva (sudorese noturna, diaforese)	- Limitada a um local (palmas das mãos, plantas dos pés ou axilas); - intervenções de autocuidado	- Envolvendo >1 local; - Paciente procura intervenção médica; - associada a impacto psicossocial	Associada a desequilíbrio hidro-eletrolítico		
Hiperqueratose <i>Definição:</i> espessamento da camada mais externa da pele.	presente		limitação das atividades diárias de autocuidado		
Hipertricose <i>Definição:</i> aumento da densidade ou comprimento do pêlo além dos limites considerados normais numa determinada região do corpo, para determinada idade ou raça.	- Camuflagem através de barbear; - ou não chega a incomodar a ponto de haver necessidade de remoção	- acomete zonas habitualmente expostas do corpo [rosto (não limitado à área da barba) +/- braços]; - exige remoção frequente de pêlos; - impacto psicossocial			
Hipoidrose <i>Definição:</i> redução da transpiração		- Sintomática; - limita as atividades instrumentais de vida diária	- Aumento da temperatura corporal; - limitação das atividades de autocuidado	Golpe de calor	Morte
Lipohipertrofia <i>Definição:</i> aumento do tecido adiposo subcutâneo no local de múltiplas	<10% da superfície corporal; - assintomático	10-30% superfície corporal acometida;	>30% da superfície corporal; - sensibilidade		

injeções subcutâneas de insulina.		- Aumento da sensibilidade - Limitação das atividades de vida diária instrumentais	- limitação das atividades diárias de autocuidado - indicação de anti-inflamatórios não-hormonais		
Descoloração ungueal <i>Definição:</i> alteração da cor da lâmina ungueal.	- Assintomático; - observações clínicas ou de diagnóstico				
Onicomadese/ Onicólise <i>Definição:</i> perda da totalidade ou de uma parte da unha.	separação assintomática da lâmina ungueal do leito ungueal correspondente	- Separação sintomática da lâmina ungueal do leito ungueal correspondente ou perda ungueal; - limitação das atividades instrumentais de vida diária			
Estrias ungueais <i>Definição:</i> Linhas ou sulcos verticais ou horizontais nas unhas	- assintomático - nenhuma intervenção necessária				
Dor na pele <i>Definição:</i> sensação de desconforto na pele	dor leve	- dor moderada - limitação das atividades instrumentais de vida diária	- dor intensa - limitação das atividades diárias de autocuidado		
Eritrodisestesia palmo-plantar ou Síndrome Mão-Pé. <i>Definição:</i> vermelhidão, desconforto acentuado, inchaço e formigamento nas palmas das mãos ou nas plantas dos pés.	- Alterações cutâneas mínimas ou dermatite (eritema, edema ou hiperqueratose) - sem dor	- Alterações cutâneas (descamação, bolhas, fissuras, edema ou hiperqueratose) - com dor; - limitação das atividades instrumentais da vida diária	- Alterações cutâneas graves (descamação, bolhas, hemorragias, fissuras, edema ou hiperqueratose) - com dor; - limitação das atividades diárias de autocuidado		
Fotossensibilidade <i>Definição:</i> aumento da sensibilidade da pele à luz.	Eritema indolor e eritema cobrindo <10% da superfície corporal	Eritema sensível cobrindo 10 - 30% da superfície corporal	- Eritema cobrindo >30% da superfície corporal - eritema com bolhas; - fotossensibilidades; - terapia com corticosteróides orais indicada; - controle da dor indicado (por exemplo, narcóticos ou anti-inflamatórios não-hormonais)	- Consequências que põem a vida em risco; - Intervenção urgente indicada	Morte

Prurido <i>Definição:</i> coceira	- Leve ou localizado; - tratamento tópico	- Generalizado e intermitente; - alterações cutâneas decorrentes do coçar (edema, pápulas, escoriações, liquenificação, exsudação/crosta s); - intervenção oral indicada; - limitação das atividades diárias instrumentais	- Generalizada e constante; - limitação das atividades de autocuidado ou do sono; - indicação de corticosteróides sistêmicos ou terapia imunossupressora		
Púrpura <i>Definição:</i> áreas hemorrágicas na pele e nas mucosas. Lesões mais recentes têm uma cor avermelhada. Lesões mais antigas são geralmente de cor púrpura mais escura e acabam por se tornar amarelo-acastanhadas.	lesões que cobrem <10% da superfície corporal	- lesões cobrindo 10 - 30% da superfície corporal; - sangramento com trauma	- lesões cobrindo >30% da superfície corporal; - hemorragia espontânea		
Rash acneiforme <i>Definição:</i> erupção de pápulas e pústulas, que surgem tipicamente na face, couro cabeludo, parte superior do tórax e dorso.	- Pápulas e/ou pústulas cobrem <10% da superfície corporal, - Pode haver prurido ou sensibilidade	- Pápulas e/ou pústulas que cobrem 10 - 30% da superfície corporal, associadas ou não a sintomas de prurido ou sensibilidade; - impacto psicossocial; - limitação das atividades instrumentais da vida diária - pápulas e/ou pústulas que cobrem > 30% da superfície corporal com ou sem sintomas (leves)	- Pápulas e/ou pústulas que cobrem >30% da superfície corporal; - sintomas moderados ou graves; - limitação das atividades de autocuidado; - associada a superinfecção local com indicação de antibióticos orais	- Consequências potencialmente fatais; - pápulas e/ou pústulas que cobrem qualquer % da superfície corporal, que podem ou não estar associadas a sintomas de prurido ou sensibilidade; - estão associadas a uma superinfecção extensa, - indicação de antibióticos intravenosos	Morte
Rash máculo-papular (rash morbiliforme) <i>Definição:</i> presença de máculas (planas) e pápulas (elevadas). É uma das reações adversas cutâneas mais comuns, afetando frequentemente a parte superior do tronco, espalha de forma centripeta. Associada a prurido.	- Máculas/pápulas cobrindo <10% da superfície corporal; - com ou sem sintomas (prurido, ardor)	- Máculas/pápulas cobrindo 10 - 30% superfície corporal; - com ou sem sintomas (prurido, ardor); - limitação atividades de vida diária instrumentais; - erupção cutânea cobrindo > 30% superfície corporal com ou	- Máculas/pápulas que cobrem >30% da superfície corporal; - Sintomas moderados ou graves; - limitação das atividades diárias de autocuidado		

		sem sintomas (leves)			
Dor do couro cabeludo (tricotínia) <i>Definição:</i> sensação de desconforto acentuado na pele que cobre a parte superior e posterior da cabeça.	Dor leve	- Dor moderada; - limitação das atividades instrumentais de vida diária	- Dor intensa; - limitação das atividades diárias de autocuidado		
Atrofia cutânea <i>Definição:</i> degeneração e adelgaçamento da epiderme e da derme.	- Cobertura de <10% superfície corporal; - associada a telangiectasias ou alterações na cor da pele	- Cobertura de 10 - 30% superfície corporal; - associada a estrias ou perda de estrutura anexial	- Cobertura >30% superfície corporal; - associada a ulceração		
Hiperpigmentação <i>Definição:</i> escurecimento da pele devido à deposição excessiva de melanina.	- Hiperpigmentação cobrindo <10% superfície corporal; - sem impacto psicossocial	- Hiperpigmentação cobrindo >10% da superfície corporal; - impacto psicossocial associado			
Hipocromia <i>Definição:</i> perda de pigmento da pele (por exemplo, vitiligo).	- Hipopigmentação ou despigmentação cobrindo <10% da superfície corporal; - sem impacto psicossocial	- Hipopigmentação ou despigmentação cobrindo >10% da superfície corporal; - impacto psicossocial associado			
Induração <i>Definição:</i> área de enrijecimento da pele.	- Induração leve, - É possível mover a pele paralelamente ao plano (deslizar) e perpendicularmente à pele (beliscar)	- Induração moderada, - capaz de deslizar a pele, incapaz de beliscar; - limitação das atividades instrumentais de vida diária	- Induração grave; - incapaz de deslizar ou beliscar a pele; - limitação do movimento de articulações ou orifícios (por exemplo, boca, ânus); - Limitação das atividades diárias de autocuidado	- Generalizada; - associada a sinais ou sintomas de dificuldade respiratória ou de alimentação	Morte
Ulceração <i>Definição:</i> lesão erosiva circunscrita na pele.	- Área combinada de úlceras <1 cm; - eritema não branqueável na pele intacta, com calor ou edema associados	- Área combinada de úlceras 1 - 2 cm; - perda de espessura parcial da pele, podendo envolver gordura subcutânea	- Área combinada de úlceras >2 cm; - perda de espessura total da pele, associada a danos ou necrose do tecido subcutâneo, podendo se estender até a fáscia	- Úlcera de qualquer tamanho com destruição ou necrose tecidual extensas; - danos nos músculos, ossos ou estruturas de suporte, com ou sem perda de espessura total da pele	Morte
Síndrome de Stevens-Johnson			Descamação da pele cobrindo <10% da	Descamação da pele cobrindo 10 -	Morte

Definição: doença caracterizada por separação da derme acometendo menos de 10% da área corporal total. A síndrome é causada por um complexo de hipersensibilidade que afeta a pele e as membranas mucosas.			superfície corporal; • sinais associados (eritema, púrpura, descolamento da epiderme e descolamento da membrana mucosa)	30% superfície corporal; • sinais associados (eritema, púrpura, descolamento da epiderme e descolamento da membrana mucosa)	
Necrólise epidérmica tóxica Definição: descolamento de mais de 30% da derme superior da área total da pele do corpo. Pensa-se que a síndrome é um complexo de hipersensibilidade que afeta a pele e as membranas mucosas.				• Descamação da pele cobrindo $\geq 30\%$ superfície corporal; • sintomas associados (eritema, púrpura ou descolamento epidérmico)	Morte
Enfisema subcutâneo Definição: presença de ar no tecido subcutâneo.	• Assintomático ou sintomas leves; • apenas observações de diagnóstico ou clínica; • intervenção não indicada	• Moderado; • intervenção mínima, local ou não-invasiva	• Grave ou clinicamente significativo, mas sem risco imediato à vida; • hospitalização ou prolongamento de hospitalização existente indicado; • limitação dos cuidados pessoais		
Telangiectasia Definição: dilatação local de pequenos vasos que resulta numa coloração avermelhada da pele ou das membranas mucosas.	• Telangiectasias que cobrem $<10\%$ da superfície corporal	• Telangiectasias que cobrem $\geq 10\%$ da superfície corporal; • Impacto psicossocial associado			
Urticária Definição: erupção cutânea pruriginosa caracterizada por pápulas/placas com interiores pálidos e margens vermelhas bem definidas.	• Lesões urticariformes que cobrem $<10\%$ da superfície corporal; • intervenção tópica indicada	• Lesões urticariformes que cobrem 10 - 30% da superfície corporal; • intervenção oral indicada	• Lesões urticariformes que cobrem $>30\%$ da superfície corporal; • intervenção intravenosa indicada		
Outras desordens da pele e tecido celular subcutâneo, especificar	• assintomático ou sintomas leves; • apenas observações clínicas ou de diagnóstico; • intervenção não indicada	• Moderado; • intervenção mínima, local ou não invasiva indicada; • limitação das atividades diárias instrumentais	• Grave ou clinicamente significativo, mas sem risco imediato de vida; • hospitalização ou prolongamento de hospitalização existente indicado; • limitação das atividades	• Consequências que põem a vida em risco; • intervenção urgente indicada	Morte

			diárias de autocuidado		
--	--	--	------------------------	--	--

Tabela 7. Terminologia Comum para Eventos Adversos do *National Cancer Institute*. Adaptado de: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), disponível em:
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf



QUIMIOTERAPIA CLÁSSICA

3.1 Quimioterapia clássica:

Os quimioterápicos clássicos agem sobre células em proliferação, em especial em células cancerígenas, interrompendo determinadas fases de seu ciclo celular. Como as células da pele compartilham esta alta velocidade de multiplicação celular com as células neoplásicas, acabam por também se tornarem alvo desses medicamentos, surgindo assim os efeitos adversos na pele. As características destas reações dependem do quimioterápico em uso e a identificação dessas reações é importante tanto para o dermatologista quanto para o oncologista para que o manejo adequado possa ser instituído de maneira precoce e a quimioterapia não seja interrompida. (site American Cancer Society: [Hair, Skin, and Nail Problems | Cancer-related Side Effects | American Cancer Society](#)). A seguir discutimos alguns dos principais quimioterápicos:

3.1.1 Agentes alquilantes:

Alquilantes clássicos (ciclofosfamida, ifosfamida e thiotepa) são usados para tratar principalmente leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, sarcoma, câncer de pulmão, mama e ovário.

A ciclofosfamida pode causar manchas hiperpigmentadas nas palmas das mãos, plantas dos pés, unhas, dentes e gengivas. Essas manchas aparecem depois de 4 semanas do início do tratamento e desaparecem dentro de 6 a 12 meses após sua interrupção. (site American Cancer Society: [Hair, Skin, and Nail Problems | Cancer-related Side Effects | American Cancer Society](#); REYES-HABITO, 2014)

A ifosfamida pode causar manchas escurecidas nas regiões de dobras, mãos, pés, escroto e em áreas cobertas, podendo, nos casos mais graves, atingir grandes áreas do tronco. O quadro pode ter início após uma única aplicação da medicação ou depois de muitos meses

e sua evolução é menos previsível que a da ciclofosfamida, sendo que as machas podem desaparecer mesmo com a manutenção do tratamento ou permanecer após sua interrupção. (site American Cancer Society: [Hair, Skin, and Nail Problems | Cancer-related Side Effects | American Cancer Society](#); REYES-HABITO, 2014)

O tiotepa é excretado pelo suor e, como a ifosfamida, também pode produzir hiperpigmentação em áreas cobertas, além de eritema, descamação e prurido. (REYES-HABITO, 2014)

Dentre os derivados da platina, a cisplatina é o mais antigo e com maior toxicidade, não apenas cutânea, mas também ototoxicidade e neurotoxicidade. Carboplatina e oxaliplatina têm menos efeitos adversos. Todos são utilizados com frequência no tratamento de tumores. As reações de hipersensibilidade tipo I, mediadas por IgE são o evento dermatológico mais comum (tabela 2), depois de múltiplos tratamentos com manifestações dentro de minutos ou horas da infusão caracterizadas por: eritema e prurido palmar, urticária, cólicas abdominais até anafilaxia. As reações da cisplatina aparecem com mais frequência entre o quarto e o oitavo ciclos (aplicações a intervalos pré-determinados), enquanto as reações por carboplatina e oxaliplatina ocorrem principalmente após o sexto ciclo (tabela 3). Apesar de estudos demonstrarem uma positividade ao teste intradérmico em até 80% dos casos, ainda não há um consenso quanto à recomendação de sua realização como forma de triagem para prever hipersensibilidade em pacientes que estão em programação de readministração dos sais da platina, não sendo habitual a sua realização na prática clínica. A testagem, contudo, pode ser considerada especialmente antes da oitava dose. O risco de reações alérgicas pode ser minimizado através da diminuição da velocidade de infusão, administração de anti-histamínicos e corticosteróides previamente e, para aqueles com hipersensibilidade conhecida, pode ser tentada a dessensibilização (tabela 4). (REYES-HABITO, 2014; MAKRILIA, 2010; ZANOTTI, 2001)

Os agentes alquilantes também podem causar efeitos adversos na área de infusão, como dor, flebite e, ao longo do tempo, esclerose e hiperpigmentação no trajeto da veia. Outros eventos adversos dermatológicos dos agentes alquilantes incluem urticária por hipersensibilidade e eflúvio anágeno, que se inicia dentro de 7 a 10 dias após o início do tratamento e se resolve após seu término (tabela 1). (REYES-HABITO, 2014)

capecitabina e tegafur		inflamação de queratoses actínicas (lesões decorrentes do dano solar cumulativo que se caracterizam por pequenas manchas avermelhadas na pele, recobertas por uma crosta esbranquiçada), lúpus cutâneo, granuloma piogênico (tumoração firme, geralmente indolor, mas friável e que sangra aos pequenos traumas que se forma quando pequenos vasos sanguíneos da pele crescem mais que o normal e o tecido ao redor incha) e paniculite granulomatosa septal (inflamação no tecido gorduroso).
ANTIBIÓTICOS ANTITUMORAIS a. Antraciclinas: doxorubicina e daunorrubicina b. Bleomicina	a. Intercalam-se com pares de bases de DNA e interferem com a topoisomerase II em todas as fases do ciclo celular. b. Induz quebra do DNA na fase G2 do ciclo celular.	a. SMP, erupção folicular, erupção de máculas melanóticas intertriginosas e " <i>radiation recall</i> " (reativação de radiodermite) b. dermatose flagelada, hiperpigmentação, fibrose, fenômeno de Raynaud (áreas do corpo, geralmente extremidades, ficam frias e dormentes) e alterações nas unhas
INIBIDORES DA MITOSE a. Taxanos: docetaxel, paclitaxel b. Vinca alcalóides: vincristina,	Evitar a formação de fusos ou microtúbulos durante a fase M	a. SMP induzida por taxano, alterações nas unhas, hipersensibilidade, alopecia e edema

vimblastina, vinorelbina		b. Alopecia, exantema maculopapular, lesões tipo eritema multiforme e SMP
INIBIDORES DA TOPOISOMERASE a. Topoisomerase I: topotecan e irinotecan b. Topoisomerase II: etoposide, teniposide e amsacrine	Interfere com topoisomerase I ou II durante a replicação do DNA em todas as células na fase S ou G2	a. queda de cabelo e hipersensibilidade na pele, distúrbios gastrointestinais, mielossupressão, queda de cabelo e hipersensibilidade b. SMP, paroníquia, queda de cabelo, irritação perianal, mielossupressão, distúrbios gastrointestinais e reações alérgicas

Tabela 8. Mecanismo de ação e reações dermatológicas dos quimioterápicos clássicos.

Tipo de hipersensibilidade	Antígeno	Mediado por	Mecanismo	Envolvido na hipersensibilidade por platina	Sintomas
I	Antígeno solúvel	IgE	Degranulação de mastócitos e basófilos	Carboplatina, cisplatina, oxaliplatina (principal)	Início precoce de sintomas: prurido, dor torácica, rash, reação anafilática
II	Antígeno celular ou associado à matriz	IgG, IgM	Ativação de fagócitos e células NK	Oxaliplatina	Hemólise, trombocitopenia
III	Antígeno solúvel	IgG	Imunocomplexos, ativação de fagócitos e células NK, fixação de complemento	Oxaliplatina	Urticária crônica, artalgia, proteinúria
IV	Antígeno solúvel ou celular	Células T (Th1, Th2, T citotóxicas)	Ativação de macrófagos e eosinófilos, citotoxicidade	Carboplatina, cisplatina	Reações tardias, depois de horas ou dias da infusão

Tabela 9. Tipos de reações de hipersensibilidade e sua relação com a hipersensibilidade com os sais da platina

DROGA	INCIDÊNCIA (%)	QUADRO CLÍNICO (aparecimento)
Cisplatina	5-20	• Ocorre dentro de minutos do início da infusão • Geralmente entre ciclos 4-8 • Piora se houver radiação concomitante
Carboplatina	1-44	• Ocorre dentro de minutos/ dias da infusão • <1% durante ciclos 1-5 • 6,5% no ciclo 6 • 27% no ciclo 7 ou depois • 44% na 3ª linha de retratamento • Metade das reações são moderadas a graves
Oxaliplatina	10-18,9	• Ocorre dentro de minutos/ horas da infusão • Geralmente após ciclo 6 • Reações graves são raras (1,6%)

Tabela 10. Incidência e gravidade da hipersensibilidade aos sais da platina

Conduas de emergência em reações de hipersensibilidade aos sais da platina
1. Interrupção da infusão
2. Administração endovenosa de anti-histamínicos (antagonistas do receptor histamínico tipo 1 e 2), solução fisiológica e corticosteroides em baixa dosagem (após anti-histamínicos)
3. Se manifestações mais graves (dispneia, laringoespasma, broncoespasma): a. Oxigênio, broncodilatadores b. Corticosteroides em altas doses (100-1000mg de hidrocortisona)
4. Epinefrina se hipotensão ou obstrução de vias aéreas
5. Monitoramento até resolução dos sintomas nos casos graves

Tabela 11. Conduta em reações de hipersensibilidade aos sais da platina

3.1.2 Antimetabólitos:

Os antimetabólitos interferem com a síntese de DNA e RNA, substituindo partes do RNA e do DNA em formação. Quando isso acontece, o DNA não pode fazer cópias de si mesmo e a célula não consegue se reproduzir. Eles são comumente usados para tratar leucemias, cânceres de mama, ovário e trato intestinal, bem como outros tipos de câncer. Fazem parte desta classe os seguintes medicamentos: azacitidina, 5-fluorouracil (5-FU), 6-mercaptopurina (6-MP), capecitabina, cladribina, clofarabina, cytarabina (Ara-C), decitabina, floxuridina, fludarabina, gemcitabina, hydroxyurea, methotrexate, nelarabina, pemetrexed, pentostatina, pralatrexate, thioguanina, combinação trifluridine/tipiracil. (American Cancer Association- site [8418.00.pdf \(cancer.org\)](#))

As reações adversas cutâneas mais comuns dessa classe de medicamentos incluem as reações maculopapulares ou bolhosas causadas por fludarabina, cladribina, gemcitabina e pemetrexed. Já a capecitabina, tegafur e 5-fluorouracil podem desencadear a síndrome mão-pé, fotossensibilidade e hiperpigmentação de pele, mucosas e unhas. (American Cancer Association- site [8418.00.pdf \(cancer.org\)](#); REYES-HABITO, 2014)

A fludarabina é utilizada de forma endovenosa ou oral no tratamento paliativo de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma não-Hodgkin- (LNH), macroglobulinemia de Waldenström e outras neoplasias linfóides de baixo grau, podendo causar pênfigo paraneoplásico autoimune (bolhas dolorosas e erosões mucosas). As lesões aparecem depois de 1 a 9 pulsos de fludarabina e após 2 a 14 dias da sua administração e melhoram com a administração de drogas imunossupressoras e a retirada da fludarabina. Acredita-se que a reação à fludarabina esteja relacionada à presença de autoanticorpos na pele ou à indução de anticorpos antitumorais induzidos por drogas que têm reação cruzada com proteínas epidérmicas. A fludarabina ainda pode causar erupção maculopapular, estomatite e eritema acral. (REYES-HABITO, 2014; EVEN-OR, 2020)

A cladribina também é usada no tratamento intravenoso de leucemia de células pilosas, LLC, linfoma cutâneo de células T, LNH e macroglobulinemia Waldenström. Acredita-se que as reações dermatológicas desencadeadas por este medicamento estejam associadas a desequilíbrios de células T induzidos pela droga. Essas reações podem se manifestar por:

erupções maculopapulares, necrólise epidérmica tóxica, púrpura generalizada, dermatite eosinofílica (síndrome de Wells). O tratamento baseia-se no uso de corticosteróides. (HAYNES, 2022; ROLFES, 202; REYES-HABITO, 2014)

A gencitabina é utilizada de forma intravenosa no tratamento de tumores sólidos, como carcinoma pulmonar de células não pequenas (NSCLC), ovário, mama, uroteliais, pâncreas e câncer de cabeça e pescoço. As reações cutâneas ocorrem em 25% a 39% dos pacientes e podem se manifestar por: alopecia, erupção maculopapular, reações bolhosas com ou sem depósito linear de imunoglobulina A, síndrome de sobreposição Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica. Suspeita-se que em áreas com drenagem linfática prejudicada, a farmacocinética da gencitabina pode sofrer alteração, com inativação mais lenta e acúmulo da droga no subcutâneo, podendo resultar em linfedema, erisipélóide, pseudocelulite e reações pseudo-esclerodermiformes nos membros inferiores. (REYES-HABITO, 2014; HAYDOCK, 2018; HAMAGUCHI, 2022; BANGHOO, 2022)

Pemetrexede é um medicamento administrado por via intravenosa utilizado no tratamento de mesotelioma, NSCLC e tumores de mama e carcinoma de cabeça e pescoço. Antes de sua administração, é recomendado utilizar vitamina B12, folato e dexametasona. O medicamento pode causar toxicidades hematológicas e cutâneas, com prurido generalizado sendo observado na maioria dos pacientes. Outros efeitos colaterais incluem: conjuntivite, edema periorbital e nas pernas, eczema asteatótico, hiperpigmentação palmo-plantar, urticária vasculite, melanoníquia, onicólise, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática aguda generalizada e dermatite por radiação (“radiation recall”). (de ROUW, 2021; VASHISHT, 2019; EGUIA, 2011)

O 5-fluorouracil (5-FU) é um análogo da pirimidina que inibe a enzima timidilato sintase e interrompe a replicação do DNA, podendo causar mielossupressão, diarreia, mucosite e dermatite. (REYES-HABITO, 2014)

A capecitabina e o tegafur são pró-drogas administradas por via oral no tratamento de neoplasias gastrointestinais. No fígado ou dentro do tumor, sofrem conversão para 5-FU, com a vantagem de a dose ser menor que a de 5-FU endovenoso e, portanto, menor risco de efeitos colaterais. (REYES-HABITO, 2014). Os efeitos colaterais dermatológicos incluem a síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar) que se inicia por dor e formigamento nas

extremidades, seguido por um eritema simétrico e bem demarcado na região palmo-plantar, geralmente nos primeiros 2 ciclos de terapia. Eventualmente pode seguir o aparecimento de vesículas e bolhas, com posterior descamação na superfície dorsal das mãos e dos pés. A melhora é observada com a diminuição da dose do medicamento ou sua descontinuação e há tendência a reaparecimento do quadro num novo ciclo de tratamento. Os achados histológicos da síndrome mão-pé são inespecíficos e sua fisiopatologia também não é totalmente compreendida. A classificação e manejo da síndrome mão-pé de acordo com grau de toxicidade encontram-se resumidos na tabela 5. (KWAKMAN, 2020; YAP, 2017; PANDY, 2022). Recentemente o uso de diclofenaco tópico desde o início do tratamento com capecitabina, de forma preventiva, mostrou benefício em estudo prospectivo randomizado, chamado D-TORCH, com uma diminuição significativa dos casos de toxicidade $\geq$ grau 2 de 15% para 3,8%, de quaisquer graus de toxicidade de 18,1% para 6,1% e na necessidade de redução da dose da capecitabina de 15% para 3,8%. (Santhosh, 2023)

Grau	Quadro clínico	Manejo
1	• Eritema leve • Disestesia leve ou ausente	• Suporte • Corticosteróides tópicos • Creme de ureia
2	• Eritema • Disestesia • Dor	• Corticosteróides tópicos • Ceratolíticos (ureia 20%) • Antiinflamatórios não-esteroidais (celecoxib) orais
3	• Bolhas • Dor • Descamação • Função prejudicada	• Descontinuação do tratamento

Tabela 12. Síndrome mão-pé: quadro clínico e manejo. *Pré-medicação via oral com piridoxina e/ou dexametasona pode ser considerada para alguns pacientes, mas os dados são insuficientes para recomendar seu uso rotineiro.*

Quando a síndrome mão-pé se torna crônica, particularmente quando induzida pela capecitabina ou tegafur, por simularem infusão prolongada e maior tempo de exposição, pode

resultar em ceratodermia palmo-plantar e hiperpigmentação acral. Casos mais graves podem levar a alterações semelhantes à esclerodermia até à necrose de extremidades. (REYES-HABITO, 2014)

A hiperpigmentação pelo 5-FU pode ser localizada ou difusa, restrita a áreas fotoexpostas ou regiões palmo-plantares e tende a desaparecer gradualmente ao longo do tempo e não se repetir em infusões subsequentes. Capecitabina e tegafur, por outro lado, causam principalmente pigmentação acral. A capecitabina pode causar pigmentação mucosa e na língua e tegafur pode causar manchas nos lábios e no pênis (glande). (VÁZQUEZ-BAYO, 2007)

Alterações ungueais desta classe de drogas incluem: melanoníquia difusa, estrias transversais, unhas meio a meio, onicólise, paroníquia e espessamento ungueal. Já onicólise e onicomadese parecem ocorrer somente com capecitabina. (HOGELING, 2008; REYES-HABITO, 2014)

3.1.3 Antibióticos antitumorais:

Essas drogas não são como os antibióticos usados para tratar infecções. Eles trabalham alterando o DNA dentro das células cancerígenas para impedir que elas cresçam e se multipliquem ao atuar na fase S (de síntese) do ciclo celular, inibindo a topoisomerase tipo II, enzima importante na replicação do DNA. Doxorrubicina e daunorrubicina são antraciclinas derivadas da bactéria *Streptomyces peucetius var. caesius* utilizadas no tratamento de neoplasias hematológicas e tumores sólidos. O principal efeito adverso é a cardiotoxicidade, que é diminuída se usada a forma lipossômica peguilada ou encapsulada das antraciclinas, como a doxorrubicina lipossomal. Estas drogas são aplicadas por via intravenosa e incluem além da daunorrubicina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, a epirrubicina, a idarrubicina e a valrubicina.

Os antibióticos antitumorais que não são antraciclinas incluem: bleomicina, dactinomicina, mitomicina-C, mitoxantrona (também atua como um inibidor da topoisomerase II). (American Cancer Association- site: [8418.00.pdf \(cancer.org\)](#); REYES-HABITO, 2014)

A síndrome mão-pé também pode ocorrer com esta classe de medicamentos, acometendo cerca de 29% a 49% dos pacientes com doxorubicina, especialmente na formulação peguilada e menos comumente com daunorrubicina. Geralmente ocorre nos primeiros 2 a 3 ciclos de tratamento e costuma ter evolução autolimitada, com resolução relatada dentro de 1 a 5 semanas após a descontinuação da medicação. O manejo segue os mesmos cuidados da síndrome mão-pé causada pelas fluoropirimidinas, embora sem claros estudos para antraciclinas. Reações menos frequentes das antraciclinas incluem: alopecia, mucosite, erupção folicular, erupção tipo intertrigo na axila, virilha e cintura, máculas melanóticas no tronco e extremidades e reativação de radiodermite. (PANDY, 2022; NI, 2020)

A bleomicina, por sua vez, é produzida pela bactéria *Streptomyces verticillus*, e utilizada no tratamento de carcinoma de células escamosas, linfoma, carcinoma testicular e efusão pleural maligna. Pode ser administrado por via intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intrapleural ou como injeção intralesional em pacientes com verrugas recalcitrantes, quelóides e cicatrizes. A toxicidade à bleomicina ocorre nos pulmões e na pele, órgãos que não possuem a enzima inativadora bleomicina hidrolase. A fibrose pulmonar é uma complicação grave que ocorre após uso de altas doses (>400 unidades), enquanto as reações cutâneas ocorrem entre 200 a 300 unidades e se manifestam por: dermatite flagelada e hiperpigmentação (manchas lineares, eritematosas, pruriginosas, localizadas no tronco ou extremidades, podendo aparecer de 12 a 24 horas até 6 meses após a aplicação da medicação), fibrose cutânea (com doses cumulativas entre 51 e 780 unidades); pode ser acompanhada de fenômeno de Raynaud e pode estar relacionado à lesão endotelial vascular induzida por drogas), alopecia e alterações ungueais (distrofia ungueal e manchas). (EMVALOMATI, 2023; [Hair, Skin, and Nail Problems | Cancer-related Side Effects | American Cancer Society](#)). Recomendação importante aos pacientes para diminuir a chance de dermatite flagelada e hiperpigmentação é orientar os pacientes a não coçar o corpo com as unhas ou “espremer” espinhas e evitar exposição solar sem proteção.

3.1.4 Inibidores da mitose:

Os inibidores mitóticos também são chamados de alcalóides vegetais, por serem derivados de produtos naturais, como plantas. Eles agem promovendo a estabilização dos microtúbulos da mitose, impedindo sua desagregação e levando à morte celular e impedindo a divisão também podem danificar as células em todas as fases, impedindo que as enzimas produzam as proteínas necessárias para a reprodução celular. Eles são usados para tratar muitos tipos diferentes de câncer, como: mama, pulmão, mielomas, linfomas e leucemias. Englobam dois grupos: taxanos e alcalóides da vinca. Os taxanos incluem: cabazitaxel, docetaxel, Nab-paclitaxel, paclitaxel. Os alcalóides da vinca incluem: vimblastina, vincristina, vincristina lipossomal, vinorelbina. (American Cancer Association- site: [8418.00.pdf \(cancer.org\)](#))

Os taxanos (TXN) são drogas utilizadas para tratar vários tipos de câncer, como os de mama e pulmão, sendo os mais utilizados no Brasil: paclitaxel (PCX), extraído da casca do tronco da árvore *Taxus brevifolia* e docetaxel (DCX), obtido das folhas da *Taxus baccata*. Apesar do mecanismo de ação similar (estabilização dos microtúbulos da mitose, impedindo sua desagregação e levando à morte celular), possuem indicação e efeitos colaterais distintos que parecem se dever ao fato de DCX ser mais absorvido pelas células e por ficar retido mais tempo no ambiente intracelular. Sinais de toxicidade cutânea são observados em cerca de 65% dos casos e incluem alopecia, reações de hipersensibilidade e alterações ungueais. Também há relatos de “photo recall”, descritos como dermatose pustulosa generalizada, reações esclerodermiformes, eritema pigmentar fixo e eritrodisestesia. Dentre os TXN, a eritrodisestesia palmoplantar (EA) associa-se principalmente ao uso de DCX, mas também descrita em pacientes que fizeram uso de PCX ou outros quimioterápicos (citarabina, doxorubicina e 5-fluoracil). Clinicamente, varia de apenas eritema até placas edematosas e acomete, em especial, as regiões acrais. Podem ou não ocorrer sensações disestésicas, quase sempre dolorosas e de intensidade variável. Hiperemia residual é frequente e pode ser tratada com clareadores. A histologia demonstra epiderme espongiótica, com alterações liquenoides, como queratinócitos apoptóticos e atividade de interface. Na derme, nota-se discreto infiltrado inflamatório linfo-histiocitário perivascular superficial. Alterações glandulares inespecíficas, como hidradenite neutrofílica écrina, necrose do epitélio secretor e metaplasia siringoescomosa também são descritas. A causa da EA não é conhecida, mas a

afinidade destas drogas pelas glândulas sudoríparas écrinas é aventada. Características imunocitoquímicas do infiltrado inflamatório e falta de resposta consistente a corticosteroides e anti-histamínicos falam contra origem alérgica da reação. Não há fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de EA, nem características que predigam sua intensidade. As reações costumam ocorrer depois do primeiro ciclo do tratamento e são dose-dependentes, com melhora do quadro com diminuição da droga ou espontaneamente, 2 semanas após sua interrupção. A dor limitante pode ser tratada com corticóides tópicos e/ou sistêmicos, elevação das pernas e compressas frias durante a infusão da droga no intuito de diminuir a perfusão local da droga. Tratamento profilático com piridoxina também já foi relatado como benéfico. Alterações de coloração ungueal (oncomelanose) ou onicólise acometendo principalmente os háluces, é um achado característico e parece estar se relacionar ao uso de DCX, associação PCX/antraciclinas e uso prolongado (>12 semanas) de PCX. A inflamação periungueal observada em alguns casos e prevalência do quadro no verão, levanta a hipótese de um possível papel da radiação UV como desencadeante deste efeito adverso. A proteção solar das unhas com métodos físicos consegue prevenir a recorrência das lesões em ciclos subsequentes de tratamento. (DONATI, 2011)

Os alcalóides da vinca eram extraídos das folhas da pervinca de Madagascar (*Catharanthus roseus*). A vincristina, por não causar mielossupressão, é utilizada no tratamento da leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crônica, crise linfoblástica de anemia mielóide crônica, sarcomas e câncer de pulmão de pequenas células com metástases. As indicações para vimblastina incluem câncer testicular e linfomas de Hodgkin e não- Hodgkin, enquanto a vinorelbina é aprovada para NSCLC avançado irressecável, mas também tem se mostrado útil para o tratamento de câncer de mama avançado. Todos os alcalóides da vinca têm o potencial de causar neuropatia, que é caracteristicamente sensorio-motor periférica, simétrica e mista. Também podem causar uma neurotoxicidade autonômica grave que se manifesta por constipação, cólicas abdominais, retenção urinária, hipotensão ortostática e hipertensão. O tratamento mais eficaz é a descontinuação ou redução na dose; no entanto, relatos de uso de tiamina, vitamina B12, ácido fólico, piridoxina e agentes neuroativos mostraram eficácia variável. Dentre os efeitos adversos dermatológicos, destacam-se: alopecia, exantema maculopapular, lesões de eritema multiforme com disposição linear sobre a veia após aplicação de vimblastina intravenosa.

Síndrome mão-pé também pode ocorrer. (REYES-HABITO, 2014; CHAKRABORTI, 2020; BOYETTE-DAVIS, 2013), porém com uma apresentação um pouco diferente da observada com outras classes de quimioterápicos sem acometimento inicial da região palmo-plantar. Neste caso, a síndrome mão-pé caracteriza-se pelo aparecimento de placas eritematosas nas superfícies dorsais das mãos, tendão de Aquiles e maléolos. Alterações ungueais também podem ser observadas, manifestando-se por: onicólise, linhas de Beau, melanoníquia, paroníquia e hemorragia subungueal. (Hair, Skin, and Nail Problems | Cancer-related Side Effects | American Cancer Society; EMVALOMATI, 2023; REYES-HABITO, 2014)

3.1.5 Inibidores da topoisomerase:

Os inibidores da topoisomerase ligam-se à enzima topoisomerase, impedem a separação das fitas de DNA, impedindo sua cópia e interrompendo dessa forma sua síntese. São utilizados no tratamento de leucemias e câncer de pulmão, ovário, gastrointestinal, câncer colorretal e pancreático. Os inibidores da topoisomerase são agrupados de acordo com o tipo de enzima que afetam: topoisomerase I ou II. Os inibidores da topoisomerase I (também denominados camptotecinas) incluem: irinotecan, irinotecan lipossomal e topotecan. Os inibidores da topoisomerase II (também chamados de epipodofilotoxinas) incluem: etoposide (VP-16), teniposide, mitoxantrona e antraciclinas (estes dois últimos também atuam como antibiótico antitumoral como descrito anteriormente). Os efeitos colaterais sistêmicos incluem mielossupressão e sintomas gastrointestinais. Queda temporária de cabelo também pode ocorrer de 3 a 4 semanas após a primeira dose. Os inibidores da topoisomerase II (etoposide, teniposide e amsacrina) freqüentemente induzem rearranjos genéticos da leucemia de linhagem mista e podem, portanto, causar uma leucemia secundária. Além de irritação cutânea e dano tecidual em caso de extravasamento, essas drogas podem causar: síndrome mão- pé, paroníquia, alopecia, irritação perianal, distúrbios gastrointestinais, gosto metálico, hipotensão e reação de hipersensibilidade. (American Cancer Association- site: [8418.00.pdf \(cancer.org\)](https://www.cancer.org/8418.00.pdf); MEHTA, 2016; MEHTA, 2017; REYES-HABITO, 2014)

Resumo das reações cutâneas aos quimioterápicos e manejo
Sinais de alerta dermatológicos: • Prurido no corpo ou na região palmo-plantar • Aparecimento de manchas escurecidas ou bolhas • Vermelhidão no corpo localizada, em formatos lineares ou generalizada • Alterações nas unhas: manchas claras ou escuras, dor, fragilidade • Cabelos: alteração de textura e queda
Manejo dos efeitos adversos dermatológicos por quimioterápicos
Hipersensibilidade mediada por imunoglobulina E: • avaliar possibilidade de teste intradérmico; • pré-medicação: anti-histamínicos e corticosteróides.
Erupção cutânea maculopapular: • corticosteróides tópicos • corticosteróides sistêmicos (casos moderados ou graves)
Síndrome mão-pé: • uso de diclofenaco gel profilático • Corticosteróide tópico de alta potência; • Ceratolíticos tópicos (ureia 20%); • Analgésicos; • Resfriamento das mãos e pés com compressas de gelo
Alopecia: • minoxidil tópico: durante a quimioterapia e pós-quimioterapia pode ajudar a acelerar o crescimento do cabelo após o tratamento • O uso de polivitamínicos pode ser considerado quando houver alguma deficiência nutricional. Até o momento não há evidências de que a suplementação vitamínica fora desse contexto gere algum benefício ao ciclo folicular. • Touca de resfriamento: o resfriamento do couro cabeludo, através da utilização de toucas térmicas, causa vasoconstrição, diminuindo a atividade metabólica do folículo e, consequentemente diminui a captação da droga no couro cabeludo e reduz a perda de fios. Este recurso foi estudado em pacientes com câncer de mama não metastático em quimioterapia com antraciclina e taxanos. Os efeitos colaterais mais comuns foram dor de cabeça e sensação de frio, com intensidade leve a moderada. Por muito tempo, questionou-se se o resfriamento não poderia aumentar o risco de metástases no couro cabeludo, o que foi rebatido. Contudo, ainda se questiona se o frio proporcionado pelo equipamento não protegeria células tumorais circulantes eventualmente presentes no couro cabeludo e aumentaria o risco de metástases sistêmicas a longo prazo, especialmente em tumores avançados.
Hiperpigmentação: • protetor solar • agentes clareadores

Tabela 13. Resumo dos efeitos adversos dermatológicos aos quimioterápicos e manejo

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. American Cancer Association- site: [8418.00.pdf \(cancer.org\)](#)
2. Bhangoo RS, Cheng TW, Petersen MM, Thorpe CS, DeWees TA, Anderson JD, Vargas CE, Patel SH, Halyard MY, Schild SE, Wong WW. Radiation recall dermatitis: A review of the literature. *Semin Oncol.* 2022 Apr;49(2):152-159. doi: 10.1053/j.seminoncol.2022.04.001. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35585004.
3. Boyette-Davis JA, Cata JP, Driver LC, Novy DM, Bruel BM, Mooring DL, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Dougherty PM. Persistent chemoneuropathy in patients receiving the plant alkaloids paclitaxel and vincristine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Mar;71(3):619-26. doi: 10.1007/s00280-012-2047-z. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23228992; PMCID: PMC3581748.
4. Chakraborti A, Sahi PK. Vinblastine-induced Acral Hyperpigmentation. *Indian Pediatr.* 2020 Jun 15;57(6):581-582. doi: 10.1007/s13312-020-1866-y. PMID: 32562409; PMCID: PMC7340743.
5. de Rouw N, Piet B, Derijks HJ, van den Heuvel MM, Ter Heine R. Mechanisms, Management and Prevention of Pemetrexed-Related Toxicity. *Drug Saf.* 2021 Dec;44(12):1271-1281. doi: 10.1007/s40264-021-01135-2. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34741752.
6. Donati A, Castro LG. Cutaneous adverse reactions to chemotherapy with taxanes: the dermatologist's point of view. *An Bras Dermatol.* 2011 Jul-Aug;86(4):755-8. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0365-05962011000400020. PMID: 21987144.

7. Eguia B, Ruppert AM, Fillon J, Lavolé A, Gounant V, Epaud C, Milleron B, Moguelet P, Wislez M, Frances C, Cadranet J. Skin toxicities compromise prolonged pemetrexed treatment. *J Thorac Oncol.* 2011 Dec;6(12):2083-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822e722f. PMID: 21892100.
8. Emvalomati A, Oflidou V, Papageorgiou C, Kemanetzi C, Giannouli M, Kalloniati E, Efthymiadis K, Koukoutzeli C, Timotheadou E, Trigoni A, Patsatsi A, Lazaridou E, Apalla Z, Trakatelli M. Narrative Review of Drug-Associated Nail Toxicities in Oncologic Patients. *Dermatol Pract Concept.* 2023 Jan 1;13(1):e2023064. doi: 10.5826/dpc.1301a64. PMID: 36892360; PMCID: PMC9946059.
9. Even-Or E, Altman Kohl S, Zaidman I, Stepensky P, Molho-Pessach V. Skin toxicity following treosulfan-thiotepa-fludarabine-based conditioning regimen in non-malignant pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2020 Feb;24(1):e13626. doi: 10.1111/petr.13626. Epub 2019 Dec 15. PMID: 31840362.
10. [Hair, Skin, and Nail Problems | Cancer-related Side Effects | American Cancer Society](#)
11. Hamaguchi Y. Drug-induced scleroderma-like lesion. *Allergol Int.* 2022 Apr;71(2):163-168. doi: 10.1016/j.alit.2021.08.005. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34465533.
12. Haydock MM, Sigdel S, Pacioles T. Gemcitabine-induced skin necrosis. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018 Oct 30;6:2050313X18809268. doi: 10.1177/2050313X18809268. PMID: 30397477; PMCID: PMC6207959.
13. Haynes J, Jackson M, Smugar SS. Increased risk of severe cutaneous adverse reactions when cladribine is used together with other medications with a propensity for skin reactions. *Leuk Lymphoma.* 2022 Dec;63(12):2965-2974. doi: 10.1080/10428194.2022.2100370. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35899402.

14. Hogeling M, Howard J, Kanigsberg N, Finkelstein H. Onycholysis associated with capecitabine in patients with breast cancer. *J Cutan Med Surg*. 2008 Mar-Apr;12(2):93-5. doi: 10.2310/7750.2008.07028. PMID: 18346407.
15. Kwakman JJM, Elshot YS, Punt CJA, Koopman M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncol Rev*. 2020 May 13;14(1):442. doi: 10.4081/oncol.2020.442. PMID: 32431787; PMCID: PMC7232019.
16. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010;2010. pii: 207084. Epub 2010 Sept 20.
17. Mehta H, Goulet PO, Nguyen V, Pérez G, Koenig M, Sénécal JL, Sarfati M. Topoisomerase I peptide-loaded dendritic cells induce autoantibody response as well as skin and lung fibrosis. *Autoimmunity*. 2016 Dec;49(8):503-513. doi: 10.1080/08916934.2016.1230848. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27808577.
18. Mehta H, Mashiko S, Goulet PO, Desjardins J, Pérez G, Koenig M, Sénécal JL, Sarfati M. Dabigatran aggravates topoisomerase I peptide-loaded dendritic cells-induced lung and skin fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35 Suppl 106(4):35-39. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28229819.
19. Ni C, Fang J, Qian H, Xu Q, Shen F. Liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot syndrome): a case report. *J Int Med Res*. 2020 Dec;48(12):300060520974854. doi: 10.1177/0300060520974854. PMID: 33356712; PMCID: PMC7770262.
20. Pandey JGP, Franco PIG, Li RK. Prophylactic strategies for hand-foot syndrome/skin reaction associated with systemic cancer treatment: a meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Support Care Cancer*. 2022 Nov;30(11):8655-8666. doi: 10.1007/s00520-022-07175-3. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35655045.
21. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):203.e1-203.e12; quiz 215-6. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.014. PMID: 25037800.
 22. Rolfes L, Pfeuffer S, Hackert J, Pawlitzki M, Ruck T, Sondermann W, Korsen M, Wiendl H, Meuth SG, Kleinschnitz C, Pul R. Skin Reactions in Patients With Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Apr 9;8(3):e990. doi: 10.1212/NXI.0000000000000990. PMID: 33837059; PMCID: PMC8042777.
 23. Vashisht D, Sharma N, Sood A, Baveja S. Pemetrexed and cisplatin-induced linear hyperpigmentation of skin. *Med J Armed Forces India*. 2020 Jul;76(3):353-355. doi: 10.1016/j.mjafi.2018.11.003. Epub 2019 Jan 11. PMID: 32773943; PMCID: PMC7399548.
 24. Vázquez-Bayo C, Rodríguez-Bujaldón AL, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M, Moreno-Giménez JC. Hiperpigmentación secundaria a capecitabina [Capecitabine-induced hyperpigmentation]. *Actas Dermosifiliogr*. 2007 Sep;98(7):491-3. Spanish. PMID: 17669305.
 25. Yap YS, Kwok LL, Syn N, Chay WY, Chia JWK, Tham CK, Wong NS, Lo SK, Dent RA, Tan S, Mok ZY, Koh KX, Toh HC, Koo WH, Loh M, Ng RCH, Choo SP, Soong RCT. Predictors of Hand-Foot Syndrome and Pyridoxine for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Nov 1;3(11):1538-1545. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1269. PMID: 28715540; PMCID: PMC5710192.

26. Zanoliti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, Peterson G, Markman M. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 15;19(12):3126-9. doi: 10.1200/JCO.2001.19.12.3126. PMID: 11408510.



RADIOTERAPIA

3.2 Radioterapia:

As células do organismo crescem e se dividem para dar origem a novas células. As células cancerígenas, por sua vez, crescem e se dividem numa velocidade maior do que a maioria das células normais. A radioterapia usa partículas ou ondas de alta energia como raios-x, raios gama, feixes de elétrons ou prótons, para destruir ou danificar as células cancerígenas. Ao atingir o DNA, a radiação causa pequenas quebras em sua estrutura que impedem que as células neoplásicas cresçam e se dividam, resultando em morte celular. As células normais ao redor do tumor também podem ser afetadas, mas geralmente se recuperam, já que o tratamento é planejado para danificar as células neoplásicas e causar o menor dano possível às células saudáveis próximas, através do processo de delimitação de campo e doses de radiação realizados no planejamento da radioterapia. Mesmo nas modalidades de radioterapia sistêmica, que usam substâncias radioativas por via oral ou endovenosa, o objetivo é que a substância radioativa se acumule principalmente na área do tumor, com pouco efeito sistêmico. Os efeitos colaterais mais comuns da radioterapia estão descritos na tabela 1. A maioria das modalidades de radioterapia não se destina ao tratamento de tumores que tenham se espalhado por várias partes do corpo, entretanto, para alguns tipos de câncer, pode ser utilizada como tratamento único ou associada a outras modalidades terapêuticas.

Parte do corpo tratada	Efeitos colaterais comuns
Qualquer área	Perda de cabelo/ pelos na área do tratamento (às vezes permanente), irritação cutânea na área tratada, fadiga
Cabeça e pescoço	Boca seca, saliva espessa, dificuldade para engolir, dor de garganta, alteração do paladar, náusea, aftas, cáries
Tórax	Dificuldade em engolir, tosse, falta de ar

Abdômen	Náusea, vômito, diarreia
Pelve	Diarreia, irritação da bexiga, micção frequente, disfunção sexual

Tabela 14. Efeitos colaterais comuns da radioterapia

Estima-se que 50% dos pacientes em tratamento de câncer serão submetidos à radioterapia e, dentre eles, até 95% irá apresentar algum grau de radiodermite, principalmente em casos de câncer de cabeça e pescoço, mama, ânus, vulva e sarcoma, devido à proximidade do alvo de radiação e a pele, o que dificulta poupá-la de doses mais altas de radiação. O eritema é a primeira e mais frequente manifestação, ocorrendo em até 90% dos pacientes, seguido pela descamação úmida que atinge até 30% dos pacientes (tabela 1 e 2).

A gravidade do quadro clínico apresentado depende de fatores relacionados ao paciente – intrínsecos - e ao tratamento – extrínsecos (tabela 3).

Sintoma	Definição	Patogênese	Dose inicial (cGy)
Eritema	Pele avermelhada, edemaciada (inchada) e quente.	Há liberação de histamina devido à destruição de queratinócitos da camada basal.	2000 - 4000
	Vermelhidão ao redor do campo de tratamento.	Dilatação dos capilares da pele e extravasamento de células vermelhas.	
	Se intensifica ao longo do tratamento.		
Descamação seca	Pele seca e descamativa.	Mitose compensatória para repor as células danificadas.	≥ 3000
	Prurido	As células novas se formam numa velocidade maior que a de remoção das células lesadas.	
		Pele espessada e descamativa.	
Descamação úmida	Drenagem de secreção serosa.	Apoptose de células-tronco e descamação da epiderme.	≥ 4000
	Tipicamente ao redor de áreas de atrito.	A pele pode formar bolhas, ficar úmida, edemaciada, com exsudato (secreção úmida).	

Tabela 15. Reações cutâneas à radiação. Adaptado de: Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. Am J Clin Dermatol. 2016 Jun;17(3):277-92. doi: 10.1007/s40257-016-0186-4. PMID: 27021652.

Fatores relacionados à gravidade da radiodermite	
Intrínsecos (relacionados ao paciente)	Idade, sexo, tabagismo, mau estado nutricional, alto índice de massa corpórea (IMC), tamanho de seio grande, excesso de dobras cutâneas, origem étnica, doença coexistente, status hormonal, exposição à radiação ultravioleta, local do tumor, fatores genéticos
Extrínsecos (relacionados ao tratamento)	Dose total de radiação, esquema de fracionamento da dose, tipo de feixe externo empregado, radio sensibilizadores, quimioterapia simultânea, local do tratamento, volume e área do tecido irradiado

Tabela 16. Fatores intrínsecos e extrínsecos relacionados à gravidade da radiodermite

Patogênese

3.2.1 Radiodermite aguda:

A patogênese da radiodermite envolve uma combinação de lesão direta por radiação e a resposta inflamatória por ela induzida. A energia da dose inicial de radiação ionizante durante a radioterapia leva ao dano tecidual imediato através da produção de elétrons e espécies reativas de oxigênio (do inglês, *reactive oxygen species*- ROS) que atacam estruturas celulares, como membrana e DNA. Cada fração subsequente de radiação gera maior inflamação e recrutamento celular. A reação aguda à radiação ionizante causa alterações na pigmentação da pele (hiperpigmentação por migração de melanossomos), interrupção do ciclo folicular, levando à perda de cabelo ou pêlos na área tratada. Danos à derme interferem no processo normal de restauração celular da pele, resultando inicialmente no eritema devido à dilatação dos vasos dérmicos e liberação de histamina. Doses mais elevadas de radioterapia, geram maior dano celular, maior reação inflamatória e a pele tenta se recuperar desse dano aumentando sua taxa de mitose a partir da camada basal. Contudo, a multiplicação celular é mais rápida do que a eliminação das células mais velhas, o que provoca espessamento e descamação da pele (descamação seca). Doses ainda mais altas de radiação podem dificultar a regeneração celular a partir da camada basal. Com isso, gera-se um exsudato, quadro

conhecido como descamação úmida. A lesão cutânea em maior ou menor grau, compromete a função de barreira da pele, aumentando o risco de infecções.

O dano ao endotélio vascular induz hipóxia e aumenta a liberação do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), citocina que desempenha um papel central na fibrose induzida pela radiação. Fibrose e hipóxia tecidual, por sua vez, acabam por gerar espécies reativas de oxigênio (EROs) que causam danos às estruturas celulares e aumentam ainda mais a produção de citocinas inflamatórias na pele, ultrapassando a capacidade de recuperação do sistema antioxidante protetor do organismo.

3.2.2 Radiodermite crônica:

O mecanismo da inflamação induzida pela radiação não está completamente esclarecido, mas os queratinócitos epidérmicos, os fibroblastos dérmicos e as células endoteliais dos vasos sanguíneos estimulam as células do sistema imunológico que desencadeiam uma cascata de liberação de citocinas que, por sua vez, geram fibrose dérmica, liberação de metaloproteinases que degradam tanto componentes dérmicos quanto a camada basal e também agem sobre o endotélio vascular estimulando a liberação de moléculas de adesão. Estas moléculas de adesão facilitam a migração de células do sistema imune para a área irradiada.

O desenvolvimento da radiodermite crônica parece estar relacionado à atividade dos fibroblastos dérmicos estimulada tanto pelo TGF- β , quanto pela liberação de histamina derivada dos mastócitos, serotonina, TNF- α e triptina, estes mediadores derivados de fibroblastos que influenciam a natureza e a magnitude da reação inflamatória no local da irradiação.

A recuperação da radiodermite crônica depende da ação de células derivadas da medula óssea (células mesenquimais, células progenitoras endoteliais e células mielomonocíticas. Além disso, o tecido adiposo, fonte rica em células tronco mesenquimais, parece ter efeitos na cicatrização de feridas semelhantes aos das células da medula óssea. As células multipotentes derivadas do tecido adiposo são capazes de promover a angiogênese,

secretar mensageiros bioquímicos (citocinas e fatores de crescimento) e estimular a proliferação de fibroblastos dérmicos durante a fase de reepitelização da cicatrização de feridas e são 100 vezes mais abundantes por tecido, do que as células da medula óssea, além de serem mais facilmente obtidas de locais doadores através de lipoaspiração ou transplante de tecido adiposo sólido a partir de áreas não irradiadas.

Quadro clínico:

3.2.3 Radiodermite aguda:

A radiodermite aguda é uma queimadura cuja gravidade está relacionada aos fatores intrínsecos e extrínsecos descritos anteriormente (tabela 3).

Um tratamento radioterápico típico, com uma intensidade de dose de 20 Gy e fracionamento convencional (2 Gy/fração; cinco frações/semana) resulta num eritema sustentado que geralmente aparece entre 10 e 14 dias (até 90 dias) após a radioterapia e tende a desaparecer após 2 a 3 semanas. Porém, algumas reações podem persistir e causar complicações, como atrasos no tratamento, diminuição da auto-estima e redução da qualidade de vida.

3.2.4 Radiodermite crônica:

A radiodermite crônica é uma reação tardia que pode surgir de 6 meses até 20 ou 30 anos após o tratamento e pode reaparecer quando provocada pela administração de um tratamento diferente, como quimioterapia ou antibióticos. A frequência e a gravidade do quadro estão relacionadas com a dose radioterápica total (+50 Gy na pele), intervalos curtos de tratamento, tamanho limitado da fração, grandes áreas de tratamento e infiltração tumoral. Outros fatores externos que agravam a radiodermite crônica incluem traumas repetidos, exposição ao sol e irradiação adicional. Clinicamente, a radiodermite crônica é dominada por telangiectasias que se formam na pele atrófica e frágil, associada a áreas de hiper ou hipopigmentação. Uma forma mais grave e menos comum é a radionecrose que ocorre quando a área de pele irradiada se situa perto de osso ou cartilagem, como o nariz, as orelhas ou o couro cabeludo.

3.2.5 Tratamento:

Recomendações gerais
Limpeza da pele
• Sabonete dermatológico líquido ou em barra com pH próximo de 5, sem perfume e sem extratos de plantas ou frutas • Secar a pele com cuidado e meticulosamente
Hidratação
• Creme emoliente não-comedogênico, sem perfume, lanolina – 1 a 2 vezes ao dia, preferencialmente após a sessão de radioterapia • Evitar aplicação de cremes na área de irradiação pelo menos 1 hora antes da sessão de radioterapia. Isto evita o efeito bôlus (aumento da dose de radiação na epiderme)
Fotoproteção
• Proteger a zona de pele irradiada da exposição solar • Aplicar protetor solar com FPS50+ com proteção UVA/UVB
Roupas
• Optar por roupas folgadas, de algodão • Evitar tecidos sintéticos
Recomendações adicionais
• Utilizar um barbeador elétrico e não remover os pelos de forma muito rente à pele • Evitar aplicação de produtos que contenham álcool (perfume, <i>eau de toilette</i>, éter, talco) • Evitar adesivos plásticos na área irradiada • Evitar esfregar e coçar

Tabela 17. Recomendações de cuidados dermatológicos gerais durante o tratamento radioterápico

Radiodermite Aguda	
Grau 1	
Quadro clínico	Tratamento
• Eritema leve a moderado • Sensibilidade moderada • Descamação seca	• Seguir a rotina de higiene local Se necessário: • Creme emoliente • Corticoide tópico • Hidrogel tópico para proteção, curativos hidrocelulares para manutenção do balanço hídrico • Evitar cobrir com gaze • Laser de baixa energia
Grau 2	
Quadro clínico	Tratamento
• Eritema moderadamente doloroso • Sensibilidade intensa • Edema • Descamação úmida nas dobras	• Continuar com a higiene local Se necessário: • Creme emoliente • Creme cicatrizante, creme com ácido hialurônico • Corticoide tópico • Loção secativa • Coberturas protetoras, absorventes, não-aderentes (hidrogel, hidrocelular, hidroequilíbrio) • Expor ao ar fresco • Evitar uso de produtos antissépticos, antibióticos tópicos • Laser de baixa energia
Grau 3	
Quadro clínico	Tratamento
• Eritema intenso e doloroso • Áreas úmidas extensas, além das áreas de dobras • Feridas hemorrágicas	• Limpeza da pele com soro fisiológico • Gaze, 1-2 vezes ao dia • Curativos não aderentes, absorventes • Uso de alginato se houver sangramento • Cobertura de hidrofibra se houver exsudação intensa
Após a radioterapia	
• Manter uso de produtos não irritantes, emolientes e protetor solar • Evitar roupas justas e tecidos sintéticos • Sempre observar diariamente	

Tabela 18. Tratamento da radiodermite aguda

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginex PK, Backler C, Croson E, Horrell LN, Moriarty KA, Maloney C, Vrabel M, Morgan RL. Radiodermatitis in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2020 Nov 1;47(6):E225-E236. doi: 10.1188/20.ONF.E225-E236.
2. Gosselin T, Ginex PK, Backler C, Bruce SD, Hutton A, Marquez CM, McGee LA, Shaftic AM, Suarez LV, Moriarty KA, Maloney C, Vrabel M, Morgan RL. ONS Guidelines™ for Cancer Treatment-Related Radiodermatitis. *Oncol Nurs Forum*. 2020 Nov 1;47(6):654-670. doi: 10.1188/20.ONF.654-670.
3. [How Radiation Therapy Is Used to Treat Cancer | American Cancer Society](#)
4. Seité S, Bensadoun RJ, Mazer JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2017 Nov 2;9:551-557. doi: 10.2147/BCTT.S149752
5. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Jun;17(3):277-92. doi: 10.1007/s40257-016-0186-4. PMID: 27021652.



HORMONIOTERAPIA

3.3 Hormonioterapia

Alguns cânceres dependem de hormônios para crescer. Hormônios são proteínas ou substâncias produzidas pelo organismo que ajudam a controlar o funcionamento de certos tipos de células. Desta forma, algumas partes do corpo dependem dos hormônios sexuais, como estrogênio, testosterona e progesterona, para funcionar corretamente. Hormônios da tireoide, cortisol, adrenalina e insulina são produzidos por diferentes órgãos ou glândulas e atuam na regulação do metabolismo corporal. Diferente da cirurgia e da radioterapia, que afetam apenas determinada parte do corpo, a terapia hormonal é considerada um tratamento sistêmico porque as drogas utilizadas na terapia hormonal viajam por todo o corpo para atingir e encontrar os hormônios, com objetivos que incluem: interrupção da produção hormonal; bloqueio da ligação do hormônio às células neoplásicas; alteração da estrutura hormonal, impedindo seu funcionamento. Assim, a terapia hormonal pode ser utilizada para tratar determinado tipo de câncer ao parar, retardar seu crescimento ou diminuir os sintomas relacionados a um determinado tipo de câncer.

Tipos de hormonioterapia

Existem diferentes tipos de terapia hormonal, sendo os principais os descritos a seguir:

3.3.1 Câncer de mama

- Inibidores da aromatase (IAs), como anastrozol, exemestano e letrozol
- Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (MSREs), como tamoxifeno e raloxifeno

- Antagonistas dos receptores de estrogênio, como fulvestrant e toremifeno
- Agonistas do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH), como goserelina, leuprolide e triptorelina
- Cirurgia para remover os ovários (conhecida como ooforectomia)

3.3.2 Câncer de próstata

- Anti-andrógenos, como apalutamida, enzalutamida, darolutamida, bicalutamida, flutamida e nilutamida (também chamados de bloqueadores androgênicos periféricos dos receptores de andrógenos)
- Inibidores do CYP17, como a abiraterona e o cetoconazol
- Agonistas e antagonistas do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) e hormônio liberador de gonadotrofina (Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH) como goserelina, leuprolida, triptorelina, degarelix e até relugolix (este ainda não disponível no Brasil)
- Cirurgia para remover os testículos (conhecida como orquiectomia ou castração cirúrgica)

3.3.3 Câncer de endométrio (revestimento interno do útero)

- Progestogênios, como acetato de medroxiprogesterona ou acetato de megestrol
- Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs), como tamoxifeno e raloxifeno
- Agonistas do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH), como goserelina, e leuprolide
- Inibidores da aromatase (IAs), como letrozol, anastrozol e exemestano

3.3.4 Câncer adrenal

- Adrenolíticos, como o mitotano
- Antagonistas dos receptores de estrogênio, como fulvestrant e toremifeno
- Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs), como tamoxifeno e raloxifeno

3.3.5 Hormonioterapia na mulher:

Os principais efeitos adversos dermatológicos da hormonioterapia devem-se à inibição da ação estrogênica e, portanto, se assemelham àqueles observados na menopausa, ou seja, alterações no cabelo e ressecamento da pele e são mais frequentes e passíveis de gerar maior impacto nas pacientes do sexo feminino no tratamento do câncer de mama e endométrio.

Dentre os tumores de mama, aproximadamente 75-80% são positivos para o receptor de estrogênio (ER), de modo que uma maior exposição ao estrógeno ao longo da vida, seja ela por menarca precoce, menopausa tardia ou terapia de substituição hormonal a longo prazo, está correlacionado com o aumento de sua incidência. Tal fato é ainda apoiado por dados que confirmam que a ooforectomia bilateral em mulheres com menos de 35 anos de idade, reduz o risco ao longo da vida em 75%. De qualquer maneira, o câncer de mama é uma doença heterogênea, com subtipos moleculares associados a diferentes desfechos clínicos. Além do RE, as células do câncer da mama podem também expressar o receptor da progesterona (PR) e/ou HER2, oncogene da família dos receptores do fator de crescimento epidérmico humano (EGF). Por outro lado, uma parte dos cânceres da mama pode ser negativa para todos estes receptores (chamados de triplo negativo). Os cânceres da mama mais comuns são ER-positivo e/ou PR-positivo e abrangem duas classificações moleculares principais: luminal A, que é HER2-negativo e tem baixa expressão de Ki67 (marcador de proliferação) e luminal B, que pode ser HER2-positivo (13,1%) ou negativo (22,5%), mas tem uma elevada expressão de Ki67 e cresce mais rapidamente. O câncer de mama triplo negativo/basal-like (15,2%) é mais comum em mulheres mais jovens, particularmente aquelas com mutações do gene BRCA1. O subtipo não-luminal HER2-positivo é ER e PR negativo e, embora não seja tão frequente, tende a crescer mais rapidamente do que os subtipos luminais (13,7%).

Existem dois receptores nucleares de estrogênio distintos (ER α e ER β) que se ligam ao 17 β -estradiol com afinidade comparável. A distribuição e a expressão de ER α e ER β é altamente variável: ER α predomina nos tecidos reprodutivos femininos (útero e glândulas mamárias), e é o principal receptor na hipófise, músculo esquelético, tecido adiposo e nos ossos. Em contrapartida, o ER β é o principal receptor no ovário, na próstata, no pulmão, no sistema cardiovascular e no sistema nervoso central. A ativação desses receptores aumenta a atividade transcricional através de genes-alvo regulados pelos estrogênios. Desta forma, enquanto ER α é um fator-chave em cânceres de mama ER-positivos, os mecanismos moleculares que estimulam o desenvolvimento do tumor de mama através da ação estrogênica não são totalmente compreendidos. Nas glândulas mamárias normais, o ER α é fortemente regulado através da ligação com 17 β -estradiol, porém este pode sofrer alguma desregulação e estimular o crescimento do tumor. Acredita-se que após a conversão em metabólitos de quinona, o estrogênio se liga diretamente ao DNA, causando efeitos genotóxicos e mutações iniciadoras. Ativação do ER α pelo 17 β -estradiol estimula a proliferação celular, levando à formação do tumor. Como 75% a 80% dos cânceres de mama são ER α -positivos, as terapias para inibir a sinalização ER α são fundamentais para o tratamento.

Em relação ao ER β , estudos *in vitro* indicam que ele desempenha um papel na inibição da proliferação, migração e invasividade das células neoplásicas na mama, além de possível indução de autofagia, tendo assim uma função protetora.

3.3.5.1 Hormonioterapia no câncer de mama:

A terapia hormonal é recomendada para mulheres com tumores que são positivos para receptores hormonais. Não ajuda as mulheres cujos tumores não têm receptores hormonais (esses tumores são chamados de receptores hormonais negativos). Frequentemente empregada após a cirurgia (como terapia adjuvante) para ajudar a reduzir o risco de o câncer voltar, porém também pode ser iniciada antes da cirurgia (como terapia neoadjuvante). Via de regra, a hormonioterapia para o câncer de mama é utilizada por, pelo menos, 5 anos, podendo se estender por mais tempo naquelas pacientes com maior chance de recidiva ou mesmo para tumores recidivados ou metastáticos. Cerca de 2 em cada 3 cânceres de mama são positivos para receptores hormonais, isto é, suas células têm receptores (proteínas) para estrogênio (cânceres ER-positivos) e/ou progesterona (cânceres PR-positivos) que ajudam as

células cancerosas a crescer e se espalhar. A maioria dos tipos de terapia hormonal tem a finalidade de baixar os níveis de estrogênio no corpo ou bloquear a ação do estrogênio sobre o crescimento das células neoplásicas. Apesar do sucesso do tamoxifeno como antagonista do ER α no tratamento do câncer de mama, com boa resposta em 70% dos pacientes, 30% tornam-se resistentes ao medicamento. Além disso, o tamoxifeno está correlacionado com um risco aumentado de câncer de endométrio, uma vez que atua como um agonista ER α no endométrio. Essas observações de que os anti-estrogênios podem ter propriedades mistas agonistas/antagonistas levaram à sua redefinição como moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, ou SERMs. Assim sendo, enquanto o tamoxifeno foi por muitos anos o padrão ouro para o tratamento do câncer de mama ER α -positivo em mulheres na pré-menopausa, os inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol e exemestano), que suprimem a biossíntese de estrogênio são os preferidos após a menopausa e em pacientes resistentes ao tamoxifeno. No entanto, enquanto tamoxifeno apenas bloqueia os receptores ER α nos tecidos onde atua como antagonista (por exemplo, mama), devido à seletividade tecidual, ele pode ter efeitos benéficos em outros tecidos onde atua como agonista, por exemplo, osso. Em contrapartida, inibidores da aromatase irão bloquear toda a ação do estrogênio ao diminuir a sua produção.

3.3.5.1.1 Bloqueadores do receptor de estrógeno:

- **Moduladores seletivos do receptor de estrógeno:** são utilizados via oral e bloqueiam a ligação do estrogênio às células neoplásicas, impedindo seu crescimento e divisão. Embora tenham efeitos antiestrogênicos nas células mamárias, agem como um estrogênio em outros tecidos, como o útero e os ossos. São eles:

Tamoxifeno: medicamento utilizado por via oral, em mulheres com alto risco de câncer de mama com receptor hormonal positivo, com o objetivo de reduzir o risco de desenvolvimento da doença ou em mulheres que já foram submetidas à cirurgia conservadora da mama para carcinoma ductal *in situ*, para redução da chance de recidiva ou de novo tumor invasivo ou contralateral. O tratamento com tamoxifeno pode ser iniciado após a cirurgia (terapia adjuvante ou profilática) ou antes dela (terapia neoadjuvante). O tratamento adjuvante geralmente é administrado por 5 a 10 anos, principalmente em mulheres com doença em

estágio inicial que ainda não passaram pela menopausa. Para aquelas que já passaram pela menopausa, os inibidores da aromatase são mais frequentemente utilizados. Nos casos de câncer de mama hormônio-positivo metastáticos, o tamoxifeno pode ser utilizado para retardar ou inibir o crescimento tumoral.

Toremifeno: utilizado para tratamento de câncer de mama metastático em mulheres pós-menopausa, principalmente as que não utilizaram tamoxifeno, mas de pouco uso na prática clínica.

Com relação aos efeitos colaterais destes medicamentos, os mais comuns são: ondas de calor, ressecamento vaginal ou corrimento, alterações do ciclo menstrual, dor óssea (se houver metástase óssea), hipercalcemia. Efeitos colaterais graves e raros incluem aumento do risco de câncer de endométrio e sarcoma uterino nas pacientes, trombose venosa profunda e embolia pulmonar, alterações oculares (catarata). Contudo, os benefícios de tomar esses medicamentos superam os riscos para quase todas as mulheres com câncer de mama positivo para receptor hormonal.

- **Degradadores seletivos do receptor de estrogênio:** são drogas que também se ligam aos receptores estrogênicos, com efeitos anti-estrógeno no corpo todo. Utilizados com mais frequência em mulheres pós-menopausa. Quando administradas a mulheres na pré-menopausa, precisam ser combinados a um agonista do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) para inibir a atividade ovariana. São eles:

Fulvestranto: utilizado no câncer de mama avançado refratário a outros tratamentos hormonais ou no tratamento do câncer de mama metastático como terapia inicial ou após falha de resposta a outros tratamentos hormonais. É administrado como injeções nas nádegas. Para o primeiro mês, as 2 doses são dadas com 2 semanas de intervalo. Depois disso, eles são administrados uma vez por mês.

Elacestrant: utilizado para tratar o câncer de mama avançado, ER-positivo, HER2-negativo quando as células cancerosas apresentam mutação do gene ESR1, com crescimento tumoral após pelo menos um outro tipo de terapia hormonal. Elacestrant é tomado diariamente sob a forma de comprimidos, aprovado em 2023 nos EUA, mas ainda sem previsão para o Brasil .

Os efeitos colaterais comuns a curto prazo dessas drogas podem incluir: ondas de calor e/ou suores noturnos, dor de cabeça, náusea, cansaço, dor muscular, articular ou óssea, perda de apetite, dor no local da injeção e aumento dos níveis de colesterol.

3.3.5.1.2 Drogas que diminuem os níveis de estrógeno:

- **Inibidores da aromatase:** bloqueiam a síntese de estrógeno que ocorre na gordura corporal através da enzima aromatase. São medicamentos particularmente úteis para mulheres que já passaram pela menopausa, quando a principal fonte endógena de estrógeno vem da gordura, embora também possam ser utilizados na pré-menopausa em pacientes que estejam sob supressão ovariana. São pílulas que devem ser tomadas diariamente: Letrozol, Anastrozol e Exemestano.

Seus efeitos colaterais mais comuns são: ondas de calor, ressecamento vaginal, dor óssea e articular e dores musculares que podem ser intensas, acometer várias áreas do corpo. O tratamento da artralgia inclui parar ou trocar o inibidor de aromatase, uso de antidepressivos em doses baixas, acupuntura, atividade física e antiinflamatórios não esteroidais. Ao contrário do tamoxifeno, esta classe de medicamentos não aumenta o risco de câncer uterino, porém, por diminuir drasticamente os níveis de estrógeno, pode levar à osteopenia ou osteoporose e até mesmo fraturas. Por conta disso, é recomendada realização de densitometria óssea e administração de bifosfonatos (ácido zoledrônico) ou denosumabe para recuperação da massa óssea.

3.3.5.1.3 Supressão ovariana:

como os ovários são a principal fonte de estrógenos, inibir sua atividade na síntese hormonal, pode ser recomendado para pacientes cujo tumor tem risco elevado de recidiva. A supressão ovariana leva a mulher à menopausa e é empregada em associação a um inibidor de aromatase ou ao tamoxifeno e pode ser feita através dos seguintes métodos:

- **Ooforectomia:** também chamada de ablação ovariana, consiste na remoção cirúrgica dos ovários.
- **Agonistas do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH)/análogos de LHRH:** utilizados com mais frequência para supressão ovariana, causam menopausa temporária. Incluem goserelina, triptorelina e leuprolide, que podem ser utilizados sozinhos ou em combinação a outras terapias hormonais.
- **Drogas quimioterápicas:** alguns quimioterápicos podem afetar a atividade ovariana de forma temporária ou permanente, especialmente quando usadas em combinações com ciclofosfamida, antraciclinas, fluorouracil e busulfan.

Os efeitos colaterais da supressão ovariana se correlacionam aos sintomas relatados na menopausa: ondas de calor, sudorese noturna, ressecamento vaginal e alterações de humor.

3.3.6 Efeitos adversos dermatológicos da hormonioterapia

Uma comparação da expressão de ER α e ER β no couro cabeludo humano demonstrou que ER β é o principal receptor estrogênico no folículo piloso. Embora a menopausa finalize a função ovariana, a biossíntese periférica de estrogênio a partir de andrógenos adrenais circulantes permanece como uma fonte de estrogênio no período pós-menopausa. Semelhante ao tecido mamário, os folículos pilosos humanos expressam a enzima aromatase permitindo-lhes regular sua própria biodisponibilidade de estrogênios. Entretanto, a atividade da aromatase no couro cabeludo humano varia com o sexo e a região anatômica. De modo geral, mulheres com alopecia androgenética de padrão feminino têm uma expressão significativamente menor de aromatase no folículo, tornando a biodisponibilidade de estrogênio menor.

O folículo piloso humano tem uma grande capacidade de regeneração, renovando-se inúmeras vezes ao longo da vida adulta, sendo que cada ciclo pode resultar em alguma alteração no tamanho ou na cor da fibra capilar produzida. Quando a fase de crescimento (anágena) termina, a porção inferior do folículo piloso sofre apoptose programada e regressão

(fase catágena), seguida de repouso (estágio de manutenção ou fase telógena) antes que o cabelo existente seja eliminado (exógeno) e um novo ciclo se inicie. O tempo em cada fase pode se alterar ao longo da vida, embora no couro cabeludo, aproximadamente 80% dos folículos pilosos estejam na fase anágena, que pode durar de 2 a 8 anos. Os níveis de estrogênio flutuam ao longo do mês, são elevados durante a gravidez, e na menopausa ficam em um estado permanente de hipoestrogenismo. Os baixos níveis estrogênicos da menopausa correlacionam-se a um afinamento difuso e gradual do cabelo do couro cabeludo nas mulheres, juntamente com mudanças na velocidade de crescimento, diâmetro e pigmentação. No couro cabeludo humano, o principal receptor estrogênico presente é o ER β , expresso tanto nas células mesenquimais da papila e bainha dérmicas quanto nos fibroblastos interfoliculares. E embora a menopausa interrompa a atividade ovariana, a biossíntese periférica de estrógeno a partir de andrógenos adrenais circulantes continua, funcionando como uma fonte de estrógeno no período pós-menopausa. Como os folículos pilosos expressam a enzima aromatase, eles também podem regular sua própria biodisponibilidade de estrogênios. Já foi demonstrado que mulheres com alopecia androgenética de padrão feminino (*female pattern hair loss, FPHL*) tem uma expressão significativamente menor da aromatase em seus folículos pilosos, o que minimiza a biodisponibilidade de estrogênio.

Tanto o bloqueio dos receptores estrogênicos determinado pelo tamoxifeno, quanto a redução da biodisponibilidade do hormônio pelos inibidores da aromatase, pode inibir a atividade do folículo piloso e induzi-los a entrar numa fase de descanso (fase quenógena), com repercussão clínica igual à observada na alopecia androgenética de padrão feminino. Para essas pacientes, o tratamento com minoxidil tópico gera boa resposta, observada depois de 3 a 6 meses. Embora não existam até o momento estudos comparativos, randomizados que forneçam evidência científica substancial, a suplementação com vitaminas (D, E, C, ácido fólico) e ômega 3 combinada com Minoxidil pode ser uma opção nos casos de alopecia não cicatricial, ou seja, quando não houve destruição irreversível do folículo piloso. (DELL'ACQUA, 2020; ALMOHANNA, 2019)

A tabela a seguir resume as principais informações acerca dos micronutrientes e sua correlação com as alterações capilares mais frequentes, no intuito de fornecer ao profissional direcionamento sobre sua conduta.

Micronutriente	Eflúvio telógeno/ alopecia androgenética induzida pela hormonioterapia	Alopecia areata (AA)	Canície precoce (cabelos grisalhos)
Vitamina D	Estudos com resultados conflitantes, mas a maioria dos autores concorda com a suplementação de vitamina D em pacientes com perda de cabelo e deficiência da vitamina	Vários estudos mostraram associação entre AA e baixos níveis de vitamina D	Triagem para deficiência e suplementação são recomendados
		Correção da deficiência de vitamina D melhora desfecho da AA e melhora resposta ao tratamento	
Vitamina C	Crucial em pacientes com queda de cabelo associada à deficiência de ferro	Poucos estudos, portanto, sem recomendações	Ausência de dados
Vitamina E	Ausência de dados	Dados conflitantes, portanto, sem recomendações	Ausência de dados
Ferro/ ferritina	A maioria dos autores concorda com a suplementação de ferro em pacientes com deficiência de ferro ou ferritina e queda de cabelo	Deficiência de ferro relatada em pacientes do sexo feminino, provavelmente por coincidência	Triagem para deficiência e suplementação são recomendados
Zinco	Os dados não são homogêneos e os resultados são muito inconsistentes para que se recomende triagem	A maioria dos estudos revelou baixos níveis séricos na AA	Ausência de dados
		Faltam dados baseados em evidências sobre a eficácia de suplementação de zinco em AA	
Selênio	A toxicidade (excesso) pode causar queda de cabelo. Não há dados para que se recomende triagem	Nenhum dado para fornecer recomendações	Triagem para deficiência e suplementação são recomendados
Riboflavina	A deficiência pode causar queda de cabelo.	Ausência de dados	Ausência de dados
	Os dados são muito escassos para recomendar triagem		

Biotina	Os níveis de biotina podem estar baixos em pacientes com queixa de queda de cabelo	Não há estudos sobre biotina como monoterapia	Ausência de dados
	Eficácia da suplementação não se apoia em evidências de ensaios clínicos		
	Biotina exógena interfere com alguns testes laboratoriais como, FSH, LH e testosterona; hormônios tireoideanos (TSH, T4 livre) ferritina e marcadores tumorais podendo gerar resultados falso negativo ou falso positivo		
Ácido fólico/ vitamina B12	Dados insuficientes para recomendar suplementação ou triagem	Alguns estudos sugerem que os níveis de folato ou vitamina B12 podem modificar a progressão da AA	Triagem para deficiência e suplementação são recomendados
		Os dados são escassos para que se recomende suplementação	
Vitamina A	Hipervitaminose A causa perda de cabelo	Ausência de dados	Ausência de dados
	A triagem é recomendada em casos selecionados		

Tabela 19. O papel dos micronutrientes na alopecia não cicatricial e no embranquecimento prematuro dos cabelos. Adaptado de: Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2019 Mar;9(1):51-70. doi: 10.1007/s13555-018-0278-6. Epub 2018 Dec 13.

Além do papel bem estabelecido dos receptores estrogênicos intracelulares na sinalização estrogênica, o estrogênio desempenha função antioxidante devido à estrutura fenólica do

17 β -estradiol, que atua suprimindo o estresse oxidativo induzido por peróxido de hidrogênio, ânions superóxido e outros pró-oxidantes por mecanismo independente da ligação estrogênica aos seus receptores. Desta forma, o estrogênio poderia ser capaz de proteger contra o fotoenvelhecimento da pele e melhorar a taxa e a qualidade de cicatrização; no entanto, estas respostas parecem ser dependentes dos receptores, uma vez que tanto ER α quanto ER β são expressos na pele humana, nos queratinócitos epidérmicos, fibroblastos dérmicos e células do folículo piloso.

Além dos micronutrientes, muitos compostos naturais têm sido cada vez mais utilizados para tratamentos capilares. Muitos destes compostos originários de plantas são fitoestrógenos estruturalmente semelhantes ao 17 β -estradiol e que podem se ligar aos receptores ER α e ER β de forma agônica ou antagônica, permitindo-lhes mimetizar os efeitos do 17 β -estradiol.

A tabela 2 fornece um resumo dos efeitos protetores e inibitórios de diferentes nutracêuticos com propriedade fitoestrogênica sobre o câncer de mama, bem como seu efeito potencial no crescimento do cabelo. Ressaltamos, no entanto, que apesar de potenciais anticarcinogênicos, nenhuma destas substâncias mostraram, até o momento, a sua eficácia em estudos grandes, randomizados e controlados (fase III).

Nutracêutico	Propriedades	Câncer de mama*	Crescimento capilar	Potencial adjuvante
Resveratrol	Estilbeno polifenólico encontrado em mirtilos, framboesas, amoras, uvas e vinho tinto. Pode sinalizar via ER α e ER β . Antioxidante eficaz, com fortes propriedades anti-inflamatórias.	Inibe a carcinogênese induzida por estrogênio. Análogos do resveratrol combinados com tamoxifeno têm efeito sinérgico na inibição da proliferação de células ER+ e ER- do câncer de mama.	Reduz o estresse oxidativo induzido pelo peróxido de oxigênio nos folículos pilosos e células da matriz folicular.	Anti-carcinogênico. Sinergia com tamoxifeno. Anti-inflamatório. Anti-oxidante. Potencial para melhorar a densidade capilar e reduzir o estresse oxidativo.

Tocotrienóis	Antioxidantes fenólicos hidrofóbicos com características estruturais que permitem a ligação ao ER α e ER β . Encontrado em sementes de plantas: farelo de arroz, óleo de palmeira e urucum; pertencem à família da vitamina E.	Ligação ao ER β induz apoptose celular no câncer de mama. Pode ter efeito sinérgico com tamoxifeno, inibindo a proliferação celular.	Reduz a peroxidação lipídica no folículo.	Agonista ER β . Anti-carcinogênico. Sinergia com tamoxifeno. Anti-oxidante. Potencial para melhorar o ciclo capilar e reduzir o estresse oxidativo.
Saw palmetto (<i>Serenoa repens</i>)	Frutos de árvores anãs americanas. Inibidor competitivo da 5 α redutase (1 e 2). Múltiplos locais de ação — farmacodinâmica diferente da finasterida. Aumenta atividade da 3 α -hidroxiesteróide-desidrogenase, convertendo 5 α -DHT em um metabólito mais fraco, o androstanediol	Inibição dose-dependente da proliferação de células ER+ e ER-. Atividade antiestrogênica no tecido prostático de homens com hiperplasia prostática benigna. Diminui 5 α -DHT e níveis plasmáticos de estradiol em homens.	Maioria dos estudos em homens com alopecia androgenética. Tratamento diário com 200 mg em 26 homens com alopecia androgenética: melhora de 60% em comparação com 11% no grupo placebo. Suplemento oral diário de 320 mg comparado com 1 mg de finasterida em 100 homens: maior crescimento em 68% dos pacientes do grupo finasterida	Inibidor da 5 α redutase. Anti-carcinogênico. Potencial para aumentar a contagem de pelos terminais, principalmente no vértex.

			(couro cabeludo frontal e vértex) e 38% do grupo saw palmetto (vértex). Uso tópico: aumento de pelos terminais após 12 e 24 semanas.	
Maca (<i>Lepidium meyenii</i>)	As raízes das plantas (Andes) contêm níveis elevados de flavonolignanas e glucosinolatos. Protege contra a inflamação, aumenta antioxidantes e tem propriedades de equilíbrio hormonal.	Atividade antiproliferativa contra o câncer, incluindo câncer de mama. Em mulheres na pós-menopausa, após 2 meses, Maca estimulou estradiol e suprimiu cortisol. Modula os níveis de estrogênio visando apenas ER β e/ou restabelecendo a homeostase hormonal através do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.	IL-6 tem sido associada a formas de perda de cabelo, como alopecia areata (AA). A análise sanguínea de indivíduos que consumiam Maca mostrou um nível reduzido de IL-6, sugerindo potencial aplicação no tratamento da AA. Maca tem a capacidade de apoiar o sistema de defesa antioxidante, diminuindo o estresse oxidativo.	Anti-carcinogênico. Anti-inflamatório. Anti-oxidante. Potencial para reduzir o estresse oxidativo no folículo e melhorar o crescimento do cabelo.
Curcumina	A curcumina é o principal metabólito da raiz da cúrcuma (<i>Curcuma longa</i>), com propriedades anti-inflamatórias	Inibe a proliferação do câncer de mama de forma dose-dependente por inibição do ER α . Tem ação antioxidante e anti-inflamatória e pode	O encapsulamento da curcumina em lipossomas aumenta penetração em folículos pilosos suínos em 70%.	Anti-carcinogênico. Anti-inflamatório. Anti-oxidante. Ação sinérgica com Minoxidil com potencial para melhorar

	e antioxidantes [72]. Diminui citocinas pró-inflamatórias (TNF-α e IL-1), implicadas na queda de cabelo. Potencial de ser agente anti-câncer, incluindo câncer de mama, mas carente de estudos grandes comprovando.	induzir a interrupção do ciclo celular de células cancerosas na mama. Capacidade de antagonizar o efeito proliferativo do estradiol e sua síntese.	Da mesma forma, um complexo de ciclodextrina aumenta penetração do folículo da curcumina. Uso tópico (5%) ou em combinação com minoxidil 5% foi avaliado em 87 homens com alopecia androgenética por 6 meses: curcumina sozinha não estimulou o crescimento do cabelo, mas em combinação com Minoxidil mostrou melhoria significativa, sugerindo efeito sinérgico.	crescimento do cabelo.
Ashwagandha (<i>Withania somnifera</i>)	Derivado da raiz e folha da planta, que é particularmente rica em withanolides, que são os principais ingredientes ativos com propriedades anti-inflamatórias e adaptogênicas.	Suprime ERα. Aumenta o ERβ. Withaferina altera a dinâmica mitocondrial resultando em apoptose das células do câncer de mama e prejudica a autofagia do câncer resultando em proteotoxicidade e morte. Como a withaferin mostrou atividade em	O extrato de Ashwagandha tem propriedades antiestresse e ansiolíticas, com capacidade de manter níveis saudáveis de cortisol e melhorar a resistência ao estresse.	Anti-inflamatório. Anti-carcinogênico. Suprime ERα. Aumenta o ERβ. Reduz o cortisol. Normaliza os níveis de hormônio tireoidiano. Não há estudos diretos sobre o

	Ashwagandha e seus ativos têm sido propostos como agentes antineoplásicos capazes de modular marcadores apoptóticos, proliferativos e metastáticos do câncer.	células triplo-negativas de câncer de mama, bloqueando sua invasividade, o ativo tem sido sugerido para maior desenvolvimento (pré)clínico no combate ao câncer de mama metastático agressivo.		crescimento de cabelo, mas o efeito sobre o cortisol circulante e T3 pode impactar o crescimento do cabelo.
Cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>)	Propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Inibe TNF- α e estimula a IL-10 (anti-inflamatório).	Os extratos demonstram efeitos antioxidantes em dois sistemas de peroxidação lipídica e atividade antiproliferativa em linhagens celulares tumorais humanas.	Os extratos inibem a 5 α -redutase e diminuem a secreção de IL-6 por macrófagos. Sem efeito tóxico sobre as células da papila dérmica do folículo humano.	Anticarcinogênico. Anti-inflamatório. Antioxidante. Inibidor da 5 α -redutase.
Astaxantina	Carotenoide produzido por <i>Haematococcus pluvialis</i> (algas de água doce). Sob estresse as algas produzem um pigmento vermelho-sangue com ação antioxidante, superior a outros carotenóides.	Reduz proliferação e viabilidade de células neoplásicas. Induz à apoptose de células neoplásicas.	A disfunção da respiração mitocondrial retarda a regeneração capilar cabelo. A astaxantina protege contra o dano oxidativo mitocondrial através da remoção de radicais livres das células do folículo.	Poderoso antioxidante. Anti-carcinogênico. Potencial para melhorar o crescimento capilar, protegendo contra o estresse oxidativo.

Kelp (alga marrom)	Algas marrons ricas em polissacarídeos (ácido alginico e fucoidan), vitamina B12, ferro, iodo, florotaninas e fucoxantina, com propriedades biológicas. Em ratos, tem dupla ação como antagonista de ERα e inibidor da aromatase, sugerindo um papel protetor na iniciação e progressão de estrogênio-dependente Cânceres	Tratamento de células de câncer de mama com extrato metanólico de <i>Sargassum muticum</i> inibe significativamente proliferação e angiogênese e aumenta apoptose de forma tempo e dose-dependente. Como adjuvante, aumentou a sensibilização à radiação e à quimioterapia em células de câncer de mama em modelos animais. A coadministração de Fucoidan em pacientes com câncer de mama em uso de letrozol e tamoxifeno mostrou boa tolerância e não alterou a concentração plasmática dos fármacos.	Ensaio clínico duplo-cego, controlado, mostrou que suplementos com extratos de algas marinhas ajudaram a prevenir a queda de cabelo e promoveram a melhora da saúde do couro cabeludo em homens e mulheres.	Anti-carcinogênico. Não interfere com níveis plasmáticos de tamoxifeno ou inibidores da aromatase. Contém suplementos importantes para o crescimento do cabelo (B12 e ferro). Efeitos diretos nas células da papila dérmica e no crescimento do cabelo.
<i>Malus pumila</i> Miller cv. Annurca (fruto da macieira)	Polifenóis com alto teor de procianidinas oligoméricas, especificamente procianidina B2.	Ação antiproliferativa.	Estimula a produção de citoqueratinas. Suplementação oral (800 mg) aumentou significativamente	Forte antioxidante. Anti-carcinogênico. Estimula a síntese de queratina.

			o crescimento, a densidade e o teor de queratina capilar numa coorte de 250 pacientes, após 2 meses.	Estimula o crescimento e a densidade do cabelo.
<i>Carthamus Tinctorius L.</i> (Cártamo)	Os constituintes ativos incluem flavonoides, glicosídeos feniletanóides, cumarinas, ácidos graxos e esteroides. Seu óleo tem elevado valor nutricional, composto por 70% de ácidos graxos polinsaturados (ou seja, ácido linoleico) e 10% ácido oleico monoinsaturado.	Indução de apoptose significativa e dose-dependente.	Em cultura, suprime a expressão de TGF- β 1 e aumenta significativamente o comprimento dos folículos pilosos. Promove o crescimento do cabelo, pelo menos em parte, por estimular a expressão de β -catenina	Antioxidante. Anti-inflamatório. Anti-carcinogênico. Estimula o crescimento do cabelo.
<i>Capsicum annum</i>	Pimenta do Chile com alto teor de fenólicos e atividade antioxidante.	Capsaicina é um inibidor potente de células de câncer de mama ER+ e ER-, interrompendo o ciclo celular e induzindo a apoptose	Aumenta significativamente a produção de IGF-1 nos folículos pilosos, promovendo o crescimento do cabelo. Capsaicina como um ativo isolado, quando injetado por via intradérmica na pele do dorso de camundongos	

			com todos os folículos na fase telógena, induziu crescimento capilar significativo (anágeno), associado à degranulação substancial de mastócitos	
<i>Panax ginseng</i>	Os três ingredientes-chave são saponinas (ginsenosídeo), polissacarídeos e compostos fenólicos. Ginsenosídeos são categorizados em dois grupos com base na sua estrutura química: tipo oleanano (estrutura de cinco anéis) e tipo dammarano (estrutura de quatro anéis).	Indução de apoptose, bloqueio da angiogênese e inibição da proliferação celular.	Em estudos clínicos com humanos, o ginseng vermelho combinado com minoxidil tópico aumentou a eficácia em promover o crescimento do cabelo. Além disso, promove a proliferação de células da papila dos folículos dérmicos e dos queratinócitos e aumenta o anágeno em ratos. Na alopecia induzida por quimioterapia, pode proteger contra o catágeno prematuro e, <i>in vitro</i> ,	Anti-carcinogênico. Antioxidante. Anti-inflamatório.

			demonstrou estimular a proliferação e inibir a apoptose dos queratinócitos da bainha radicular externa do folículo piloso.	
--	--	--	--	--

Tabela 20. Resumo das propriedades estrogênicas e antioxidantes de nutracêuticos que fornecem uma base para a medicina complementar e alternativa tanto no câncer de mama quanto no crescimento de cabelos. Adaptado de: Dell'Acqua G, Richards A, Thornton MJ. The Potential Role of Nutraceuticals as an Adjuvant in Breast Cancer Patients to Prevent Hair Loss Induced by Endocrine Therapy. *Nutrients*. 2020 Nov 18;12(11):3537. doi: 10.3390/nu12113537. PMID: 33217935; PMCID: PMC7698784. (*) ressaltamos que apesar de potenciais anticarcinogênicos, nenhuma destas substâncias mostraram até o momento a sua eficácia em estudos grandes, randomizados e controlados.

Assim sendo, estudos mais extensos são necessários para entender como esses nutracêuticos podem modular a expressão de ER nas células de câncer de mama, ou se eles realmente não têm interação com os ERs e sua ação é puramente ação anti-inflamatória e/ou antioxidante. De fato, todos eles exibem atividade anti-inflamatória e antioxidante e pode ser que, pelo fato de muitos deles serem polifenóis, este seja seu modo de ação. As células da matriz epidérmica do folículo piloso anágeno ocupam o segundo lugar em capacidade proliferativa do corpo humano, razão pela qual o cabelo é tão afetado pelos tratamentos hormonais e quimioterápicos.

O principal aspecto a ser avaliado no uso de suplementos para tratamento da queda de cabelos em pacientes sob hormonioterapia é que os ingredientes não atuem como estrógenos estimulando a proliferação de células neoplásicas em mulheres na pós-menopausa e que não haja competição com a ação antagônica do tamoxifeno.

3.3.7 Hormonioterapia no homem:

No homem, a terapia hormonal também é chamada de **terapia de privação androgênica (TDA)**. O objetivo deste tratamento é reduzir os níveis de hormônios masculinos, chamados andrógenos, no corpo, ou impedi-los de alimentar o crescimento de células de câncer de próstata. Vários tipos de terapia hormonal podem ser usados para tratar o câncer de próstata.

Os principais andrógenos no corpo são testosterona e di-hidrotestosterona (DHT). A maioria dos andrógenos é produzida pelos testículos, mas as glândulas suprarrenais (glândulas que ficam acima dos rins), bem como as próprias células do câncer de próstata, também podem produzir andrógenos.

Reduzir os níveis de andrógenos ou impedi-los de entrar nas células do câncer de próstata muitas vezes pode fazer os cânceres de próstata encolher ou crescer mais lentamente por um tempo. Mas a terapia hormonal sozinha não cura o câncer de próstata, e muitos cânceres se tornam resistentes à terapia hormonal ao longo do tempo.

No tratamento do câncer de próstata, terapia hormonal pode ser usada:

- Junto com a radioterapia como primeiro tratamento para o câncer que ainda está dentro ou ao redor da próstata, se houver maior risco de recidiva após o tratamento;
- Antes da radiação, para tentar diminuir o tamanho do tumor e tornar o tratamento mais eficaz;
- Se o câncer permanece ou volta após o tratamento com cirurgia ou radioterapia (especialmente se o câncer se espalhou, ou se não está exatamente claro onde ele está no corpo);
- Se o câncer se espalhou demais para ser curado por cirurgia ou radioterapia, ou se há alguma contraindicação a esses tratamentos por algum outro motivo.

Os tratamentos para baixar os níveis androgênicos incluem:

3.3.7.1 Orquiectomia (castração cirúrgica):

Nesta cirurgia os testículos são removidos, podendo ser substituídos por próteses, e há interrupção da produção de testosterona testicular. É uma forma barata, simples e permanente de terapia hormonal.

3.3.7.2 Agonistas de LHRH (castração médica):

Também chamados de agonistas do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) (também chamados de análogos de LHRH ou agonistas de GnRH) são drogas que diminuem a quantidade de testosterona produzida pelos testículos. Diminuem os níveis de andrógenos tão bem quanto a orquiectomia.

Com essas drogas, os testículos permanecem no lugar, mas tendem a encolher com o tempo.

Os agonistas de LHRH são injetados ou colocados como pequenos implantes sob a pele. Dependendo da droga usada, eles são administrados de uma vez por mês até uma vez a cada 6 meses. Os agonistas de LHRH incluem:

- **Leuprolide e mesilato de leuprolide**
- **Goserelina**
- **Triptorelina**

Quando os agonistas de LHRH são administrados pela primeira vez pode ocorrer um efeito conhecido por **surto tumoral**: os níveis de testosterona sobem brevemente antes de cair para níveis muito baixos, podendo se manifestar clinicamente por dor óssea em caso de metástase e disúria. O surto tumoral pode ser evitado através do uso de **antiandrógenos** por algumas semanas ao iniciar o tratamento com agonistas de LHRH.

3.3.7.3 Antagonistas do LHRH

Os antagonistas do LHRH são utilizados no tratamento do câncer de próstata avançado, eles diminuem os níveis de testosterona mais rapidamente e não causam exacerbação tumoral como os agonistas de LHRH. São antagonistas do LHRH:

- **Degarelix**: é administrado como uma injeção mensal sob a pele. Alguns homens podem notar problemas no local da injeção (dor, vermelhidão e inchaço).
- **Relugolix**: é tomado como comprimidos, uma vez por dia.

3.3.7.4 Efeitos secundários possíveis da hormonioterapia em homens:

Orquiectomia e agonistas e antagonistas de LHRH podem causar efeitos colaterais semelhantes de níveis mais baixos de hormônios, como a testosterona. Estes podem incluir:

- Desejo sexual reduzido ou ausente
- Disfunção erétil (impotência)
- Encolhimento de testículos e pênis
- Ondas de calor, que podem melhorar ou desaparecer com o tempo
- Sensibilidade mamária e crescimento do tecido mamário (ginecomastia)
- Osteoporose (afinamento ósseo), que pode levar a fraturas
- Anemia
- Diminuição da nitidez mental
- Perda de massa muscular
- Ganho de peso
- Fadiga
- Aumento dos níveis de colesterol
- Depressão ou alterações de humor

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Mar;9(1):51-70. doi: 10.1007/s13555-018-0278-6. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30547302; PMCID: PMC6380979.
2. American Cancer Society. Acesso em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer.html>
3. Dell'Acqua G, Richards A, Thornton MJ. The Potential Role of Nutraceuticals as an Adjuvant in Breast Cancer Patients to Prevent Hair Loss Induced by Endocrine Therapy. *Nutrients*. 2020 Nov 18;12(11):3537. doi: 10.3390/nu12113537. PMID: 33217935; PMCID: PMC7698784.
4. Hoy SM. Elacestrant: First Approval. *Drugs*. 2023 Apr;83(6):555-561. doi: 10.1007/s40265-023-01861-0. Erratum in: *Drugs*. 2023 Dec;83(18):1735. PMID: 37060385; PMCID: PMC10667141.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 6.2022. Acesso em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf



TERAPIA ALVO

3.4 Terapia alvo:

A terapia alvo também denominada *medicina de precisão* ou *medicina personalizada* foi desenvolvida com o objetivo de atingir determinadas alterações ou substâncias específicas (alvos) nas células cancerígenas. A localização desses alvos ocorre através de testes realizados em materiais obtidos através de biópsia ou cirurgia, ou então pelo conhecimento presumido de que tal alteração é bastante frequente naquele tipo de tumor. Ao contrário da quimioterapia clássica que age não apenas sobre as células tumorais, mas também pode danificar células saudáveis, as terapias alvo tem como objetivo identificar determinados alvos na célula neoplásica e bloqueá-los com a finalidade de impedir o crescimento e a multiplicação da célula doente, no entanto nem sempre tais alvos são exclusivos das células tumorais, e células normais também podem tê-lo e assim surgem os efeitos adversos destas terapias. Encontrar um alvo específico torna a combinação paciente - tratamento mais precisa e personalizada. Estes alvos celulares podem ser constituídos por: determinada proteína que é encontrada em excesso em células neoplásicas específicas, alguma proteína mutada de células neoplásicas ou alterações genéticas que não estão presentes ou pouco presentes em células normais. Desta forma, as terapias alvo agem através do bloqueio dos sinais bioquímicos envolvidos em processos vitais da célula neoplásica, como a divisão celular, e alteram proteínas intracelulares para que as células neoplásicas morram, interrompam a nutrição através do bloqueio da formação de novos vasos sanguíneos, acionam o sistema imunológico ou carregam toxinas para dentro de células neoplásicas determinando sua morte (figura 1 e tabela 1). De modo geral, as terapias alvo podem ser classificadas em quatro grandes grupos: inibidores da angiogênese, inibidores de proteassomos, inibidores do sinal de transdução e anticorpos monoclonais (neste caso são anticorpos que tem um alvo específico que pretendem encontrar na célula cancerígena). (site: www.cancer.org - [7629.pdf \(cancer.org\)](#); LACOUTURE, 2018)

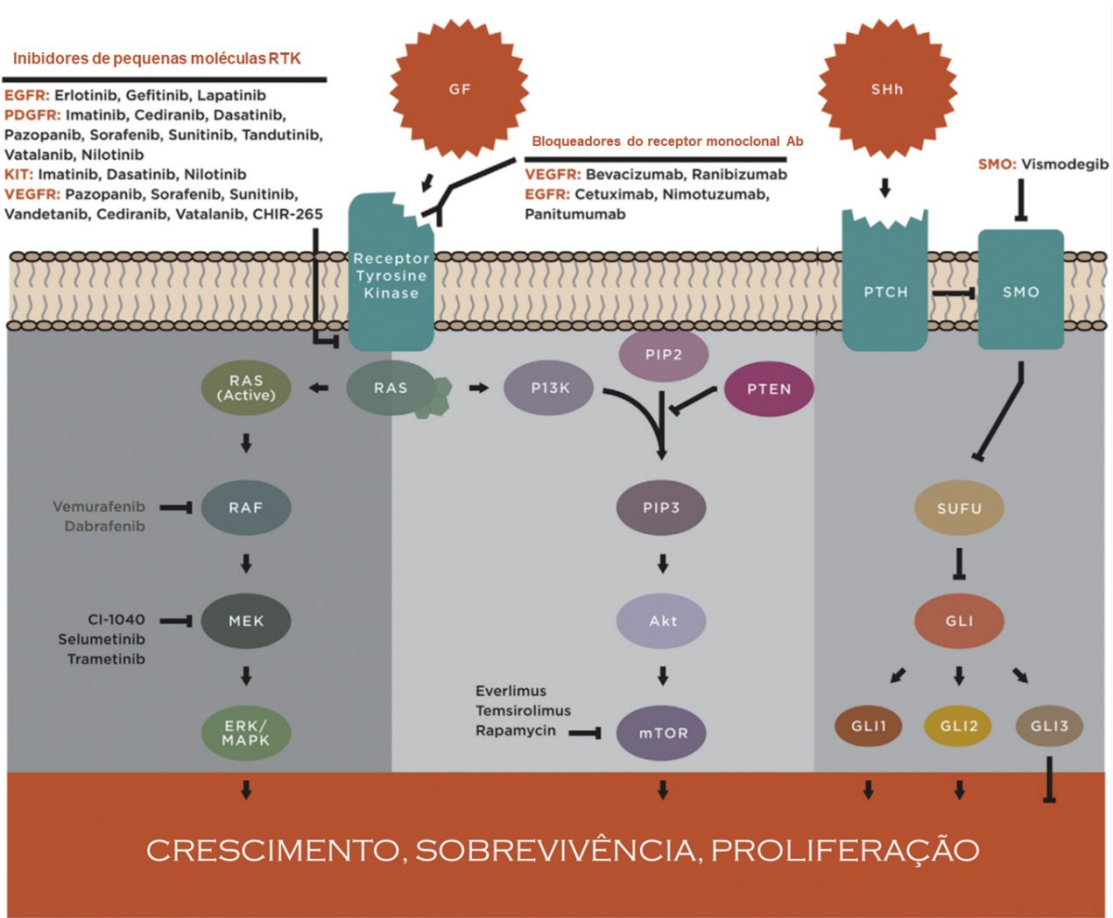


Figura 11. Vias de sinalização molecular. FG, Fator de crescimento; RTK, receptor tirosina quinase; SHh, sonic hedgehog; SMO, smoothened. Adaptado de: Macdonald JB et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Feb;72(2):203-18

Embora a terapia alvo tenha sido desenvolvida com o objetivo de ser mais precisa do que a quimioterapia clássica, os efeitos colaterais dermatológicos são aqui também frequentes, já que alguns dos alvos terapêuticos são comuns às células da pele e anexos (tabela 1 e figura 1).

Classe	Alvo molecular
Inibidores do sinal de transdução	
Inibidores multiquinase:	
• Imatinibe	<i>bcr-abl</i> , <i>c-kit</i> e PDGFRs
• Dasatinibe	<i>bcr-abl</i> , <i>c-kit</i> , PDGFRs, Src e receptor de efrinoquinase
• Nilotinibe	<i>bcr-abl</i> , <i>c-kit</i> e PDGFRs
Inibidores de EGFR:	
	Domínio intracelular de EGFR

- Gefitinibe, Erlotinibe, Osimertinibe, Afatinibe, Dacomitinibe - Cetuximabe, panitimumabe Vismodegibe	Domínio extracelular de EGFR Inibe o receptor <i>smoothed</i> (SMO) da via <i>hedgehog</i>
Inibidor indutor de apoptose Bortezomibe	proteassoma 26S Inibe a degradação da proteína kappaB e previne a ativação de NF-kappaB
Inibidor da indução de angiogênese Sorafenibe Sunitinibe Pazopanibe Axitinibe Lenvatinibe Cabozantinibe	Raf, <i>c-kit</i> , PDGFR-b, VEGFRs 2 e 3, FMS- like tirosinoquinase 3 (Flt-3), e receptor de tirosinoquinase RET VEGFR 1-3, PDGF-a, <i>c-kit</i> , Flt-3, fator estimulante de colônias-1, receptor de fator neurotrófico derivado de linhagem de célula glial VEGFR 1-3, c-KIT, PDGFR- α e - β , FGFR-1e3, c-Kit, Itk, Lck, c-Fms VEGFR1, 3, PDGFR α e β , c-Ki, RET, RAF, FLT3 VEGFR-1 (FLT1), VEGFR-2(KDR), VEGFR-3 (FLT4), FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4, PDGFR α , RET e c-KIT MET, VEGFR 1-3, AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT-3 e TIE-2.
Imunomodulador Ipilimumabe, tremelimumabe Nivolumabe, Pembrolizumabe, Cemiplimabe Atezolizumabe, Avelumabe, Durvalumabe	CTLA-4 PD-1 PDL1/2
Alterações gênicas Vemurafenibe, Dabrafenibe, Encorafenibe Trametinibe, Cobimetinibe, Binimetinibe Alectinibe, Ceritinibe, Brigatinibe, Crizotinibe, Lorlatinibe Entrectinibe	BRAF V600E em todos e alguns também V600K MEK 1 e MEK2 ALK/ROS1 NTRK

Tabela 21. Alvos moleculares das terapias alvo. CTLA-4, antígeno-4 de linfócitos citotóxicos; EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico; NF-kappaB, fator nuclear kappaB; PDGFR, receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas; VEGFR, receptor do fator de crescimento endotelial vascular. Adaptado de: Reyes-Habito et al. J Am Acad Dermatol. 2014 Aug;71(2):217.

3.4.1 Inibidores do sinal de transdução

3.4.1.1 Inibidores de tirosino-quinase

Esta classe de medicamentos age interrompendo os sinais celulares, o que culmina na mudança das ações da célula cancerígena (figura 2). Fazem parte deste grupo: imatinibe, dasatinibe e nilotinibe entre outros. Imatinibe foi a primeira droga do grupo a ser desenvolvida e age através da inibição das tirosino-quinases *bcr-abl* na leucemia mieloide crônica, *c-kit* em doenças raras gastrointestinais, tumores estromais e PDGFRs (receptor do fator tumoral derivado de plaquetas) em outras malignidades. Dasatinibe e nilotinibe foram desenvolvidos inicialmente para o tratamento de casos resistentes de leucemia mielóide crônica com mutações *bcr-abl* adquiridas. Todos são administrados via oral, uma ou duas vezes ao dia. A frequência de reações adversas entre os pacientes em uso dessa classe de medicamentos situa-se entre: 7% a 88,9% dos usuários de imatinibe; 35% dos pacientes de dasatinibe e 10% a 28% daqueles em uso de nilotinibe. (site American Cancer Society. Disponível em: [7629.pdf \(cancer.org\)](#); AMITAY-LAISH, 2011; REYES-HABITO, 2014; ZUO, 2015)

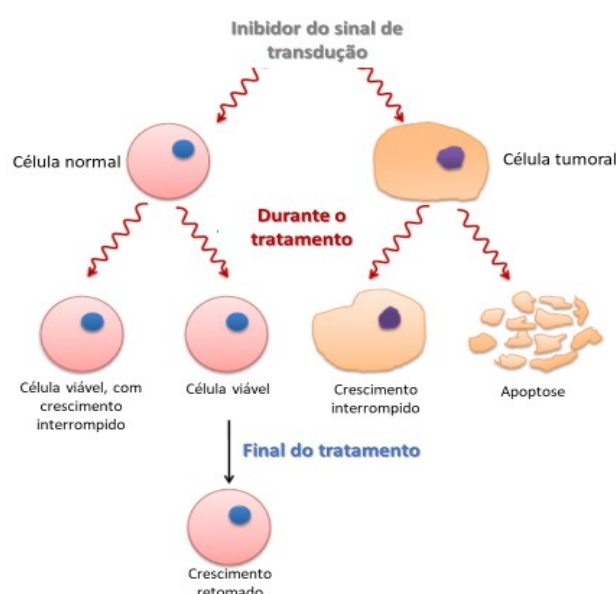


Figura 12. Mecanismo de ação dos inibidores do sinal de transdução: a interferência na sinalização impede o crescimento de células tumorais de forma irreversível e promove a apoptose de muitas células neoplásicas. O crescimento de algumas células normais pode ser interrompido, mas muitas células se mantêm viáveis e retomam o crescimento após a interrupção do tratamento. Adaptado de: Baldo et al. Cancer Metastasis Rev. 2013 Dec;32(3-4):723-61.

Edema é característico do imatinibe e pode se manifestar na região periorbital causando epífora (lacrimejamento excessivo e involuntário por obstrução das vias lacrimais), conjuntivite e quemose. Nas extremidades, geralmente decorre de retenção hídrica. Dasatinibe provoca derrames pleurais em 30% dos pacientes, enquanto nilotinibe raramente induz edema periférico ou derrame pleural. Acredita-se que a inibição de PDGFR cause aumento do fluido intersticial dérmico, porque PDGFR está envolvido na regulação da homeostase do fluido intersticial. O edema é controlado com baixo teor de sal na dieta, diuréticos e, nos casos de edema periorbital, fenilefrina tópica 0,25% em gotas oftálmicas. (AMITAY-LAISH, 2011; REYES-HABITO, 2014; ZUO, 2015)

Exantema maculopapular é outro efeito adverso dos inibidores da quinase, dose-dependente e acomete tronco, antebraços e ocasionalmente o rosto, raramente evoluindo para dermatite esfoliativa grave. O tratamento se realiza com corticosteróides tópicos ou orais e anti-histamínicos. (AMITAY-LAISH, 2011; ZUO, 2015; COLEMAN, 2021)

Alterações pigmentares podem ser localizadas, irregulares, se apresentar como hipopigmentação difusa e despigmentação e são mais frequentes em pacientes com pele mais escura. Essas alterações de pigmento são causadas pela inibição do c-kit, uma proteína que regula desenvolvimento, migração e sobrevivência de melanócitos e geralmente são reversíveis com redução da dose ou descontinuação do tratamento. A hiperpigmentação é mais rara e pode afetar unhas, cabelos, mucosa oral e dorso. A pigmentação é causada pela deposição de metabólitos de drogas contendo melanina e ferro, semelhante ao causado pela minociclina e medicamentos antimaláricos. (AMITAY-LAISH, 2011; LACOUTURE, 2018; MACDONALD, 2015)

Dasatinibe pode causar prurido, acne, xerose, hiperidrose, urticária e eczema. Outros efeitos colaterais raros que foram relatados são alterações pigmentares, úlceras, doença bolhosa, fotossensibilidade, alterações ungueais, dermatose neutrofílica febril aguda, paniculite e síndrome mão-pé. As reações cutâneas ao nilotinibe incluem xerose, alopecia e síndrome de Sweet. (AMITAY-LAISH, 2011; LACOUTURE, 2018; MACDONALD, 2015; REYES-HABITO, 2014)

3.4.1.2 Inibidores de EGFR (EGFRIs):

Fazem parte deste grupo: gefitinibe, erlotinibe, cetuximabe e panitumumabe, medicamentos que bloqueiam o sinal da via de transdução necessária para a proliferação celular, migração e angiogênese de células tumorais. Gefitinibe e erlotinibe são inibidores da tirosina quinase administrados por via oral, enquanto o cetuximabe e panitumumab são anticorpos monoclonais administrados por via intravenosa. Essas drogas são utilizadas para tratamento de câncer colorretal, câncer de mama, câncer de pâncreas, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço. (REYES-HABITO, 2014)

Como os EGFRs são expressos em queratinócitos basais, sebócitos, bainha nervosa e células endoteliais, as reações cutâneas são comuns e se resumem na síndrome PRIDE (*papulopustular rash, paronychia, regulatory changes in hair, itching, and dryness*): erupção pápulo-pustulosa, paroníquia, alterações regulatórias no cabelo, coceira e ressecamento. A erupção acneiforme pápulo-pustulosa atinge geralmente couro cabeludo, face e tórax. O exame histopatológico revela um infiltrado inflamatório superficial circundando infundíbulo folicular hiperqueratósico ou foliculite neutrofílica supurativa com ruptura do revestimento epitelial. Casos leves podem ser tratados com corticoides tópicos de média a alta potência, clindamicina ou eritromicina tópicos. Para casos mais graves, recomenda-se tratamento sistêmico com minociclina ou eritromicina oral e, para casos não responsivos a antibióticos, isotretinoína sistêmica. Peróxido de benzoíla e tretinoína tópicos não são recomendados, pelo seu potencial de sensibilização e ressecamento da pele. (REYES-HABITO, 2014; KOZUKI, 2016; LACOUTURE, 2018).

A segunda reação mais comum aos EGFRIs é a paroníquia, acometendo principalmente o primeiro dedo. Outras alterações ungueais incluem: descoloração, depressões puntiformes (“pitting”), granuloma piogênico, edema e fissuras nas cutículas, unha encravada e perda parcial ou total das unhas. Esses efeitos aparecem 1 a 2 meses após o início do tratamento e ocorrem em 10% a 15% dos pacientes. Quando há sinais de infecção secundária, recomenda-se coleta de material para cultura para descartar infecção por *Staphylococcus aureus* e infecção nosocomial (Gram positivo, coagulase-negativo). Para evitar superinfecção, recomenda-se imersão da área afetada em soluções aquosas diluídas de ácido acético ou hipoclorito de sódio. A inflamação pode ser tratada com compressas quentes, nitrato de prata,

corticoides tópicos ou tetraciclinas orais. (REYES-HABITO, 2014; KOZUKI, 2016; LACOUTURE, 2018; MACDONALD, 2015)

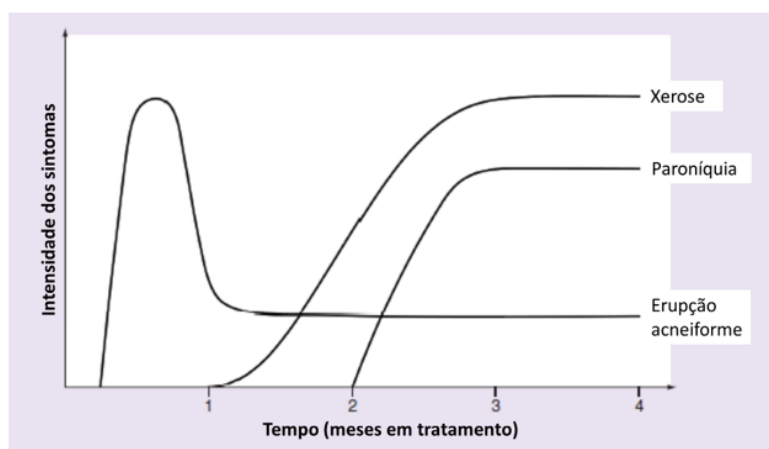


Figura 13. Linha do tempo dos principais efeitos adversos dermatológicos aos EGFRi. Adaptado de: Beech J, Germetaki T, Judge M, Paton N, Collins J, Garbutt A, Braun M, Fenwick J, Saunders MP. Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. *Future Oncol.* 2018 Oct;14(24):2531-2541. doi: 10.2217/fon-2018-0187. Epub 2018 May 4. PMID: 29727211.

Alterações capilares compreendem: alterações no fio que pode se tornar mais fino, quebradiço, enrolado ou de crescimento lento; alopecia pode ocorrer após vários meses da terapia. Por outro lado, pode ser observada hipertricose, hirsutismo facial e tricomelia. Todas essas mudanças são temporárias, com retomada do crescimento normal dentro de 1 mês após a interrupção da medicação. (REYES-HABITO, 2014; KOZUKI, 2016; LACOUTURE, 2018; MACDONALD, 2015)

Prurido e xerose (ressecamento) ocorrem em aproximadamente metade dos pacientes e tem um grande impacto na qualidade de vida. A alteração da diferenciação dos queratinócitos resulta num estrato córneo danificado, com diminuição da loricrina epidérmica e consequente alteração da barreira cutânea. Quadros mais intensos podem se manifestar por eczema asteatósico e fissuras nas extremidades. Recomenda-se cuidados suaves com a pele, optando-se por banhos frios ou mornos (evitar banhos quentes), sabonetes neutros, hidratantes sem álcool e sem perfume, uso regular de protetor solar e evitar exposição ao sol. Nos casos mais graves, o prurido pode ser tratado com anti-histamínicos sistêmicos, doxepina, pregabalina e gabapentina. Para evitar as fissuras, recomenda-se manter as extremidades cobertas. Outras reações aos EGFRIs incluem reativação de radiodermite, aftas, alterações oculares (ressecamento, erosões de córnea), vasculite, eritema necrolítico migratório e

dermatose acantolítica transitória. (REYES-HABITO, 2014; KOZUKI, 2016; LACOUTURE, 2018; MACDONALD, 2015)

Tratamento preventivo e aconselhamento para todos os pacientes que iniciam o tratamento com inibidores de EGFR (ciclo 1):

PRESCRIÇÃO:

Para uso profilático:

- Emoliente leve (loção) aplicado diariamente conforme necessidade
- Sabonete antisséptico usado diariamente

Para uso em caso de sintomas (vermelhidão, ressecamento, erupção acneiforme precoces):

- Creme de corticóide tópico suave (por exemplo, hidrocortisona a 1%) +/- antifúngico, 3 vezes ao dia, por até 14 dias inicialmente
- Tetraciclina oral (por exemplo, limeciclina ou doxiciclina), 1 vez ao dia, por até 14 dias ou, se houver contraindicação às tetraciclina, eritromicina ou claritromicina

ORIENTAÇÕES GERAIS:

- Use protetor solar (FPS 50) quando estiver ao ar livre e evite sol forte e climas extremos
- Evite banhos quentes, duchas e saunas
- Evite produtos à base de álcool e com perfume que podem exacerbar a pele seca
- Aplique vaselina na pele periungueal para criar uma camada impermeável
- Evite manicure/pedicure e evite sapatos apertados
- Para pacientes com eczema pré-existente: intensificar a rotina habitual de cuidados com a pele
- Para pacientes com rosácea ativa, acne ou eczema: consulte imediatamente a dermatologia

Os pacientes devem entrar em contato com a equipe de oncologia no início dos sintomas para orientações adicionais sobre cuidados com a pele entre as consultas clínicas.

Tabela 22. Tratamento preventivo com inibidores EGFR (ciclo 1)

Ciclo 2 em diante: Avaliação e tratamento da toxicidade cutânea em doentes que continuam a receber inibidores de EGFR

A toxicidade cutânea é evidente?	
• Xerose • Eczema • Erupção cutânea acneiforme • Paroníquia	
Sim • Continuar com as orientações profiláticas, incluindo o uso diário de creme hidratante e sabonete suave antisséptico	Não • Registrar a avaliação da toxicidade cutânea em notas e continuar a rever em cada ciclo de tratamento

• Tratar agressivamente e gerenciar da seguinte forma, dependendo do grau de gravidade, com revisão a cada ciclo de tratamento:	• Continuar com o tratamento preventivo e orientações do início do tratamento
Leve Continue o inibidor do EGFR e avalie a adesão ao tratamento de suporte atual. Se a adesão for fraca, aconselhe uso correto; se for bom, intensifique o tratamento da seguinte forma: • Para erupção cutânea acneiforme: esteroide tópico leve +/- antifúngico, 3 vezes ao dia, até melhora clínica ou revisão; e continuar tetraciclina oral (por exemplo, linciclina ou doxiciclina) uma vez ao dia, por pelo menos 12 semanas • Para acometimento do couro cabeludo: aplicação de betametasona 0,1% no couro cabeludo, diariamente até melhora clínica	
Moderado Trate de acordo com o tratamento leve e intensificar da seguinte forma: • Para erupção cutânea acneiforme: aumentar a dose de tetraciclina oral para 2 vezes ao dia, durante 4 semanas, quando apropriado • Para envolvimento do couro cabeludo: loção de corticóide tópico potente, duas vezes ao dia, por 2 semanas • Para xerose ou eczema: considere trocar o emoliente para uma preparação mais gordurosa (pomada) • Para prurido: anti-histamínico, como hidroxizina, uma vez ao dia antes de dormir, quando o prurido perturba o sono • Para paroníquia: creme de corticoide tópico potente (betametasona 0,1%), sob oclusão até melhora clínica ou revisão. Se houver pus, solicitar cultura e prescrever antibiótico oral com base no perfil de sensibilidade do antibiograma	
Grave Adiar o EGFRi até que os sintomas estejam leves e considerar a redução da dose de acordo com a licença† Tratar como moderado e intensificar o tratamento da seguinte forma: • Para xerose ou eczema: ○ mude para um corticoide tópico mais potente +/- antifúngico em pomada ao invés de creme. ○ Aconselhar a aplicação mais frequente de emoliente e mudar para uma preparação mais gordurosa (pomada) se ainda não o fez. ○ Prescrever corticoide oral (por exemplo, prednisolona), com ou sem gastroproteção; titulando para baixo (por exemplo: de 20 mg a 5 mg, 1 vez ao dia, ao longo de 14 dias) e revisão (monitorar os açúcares no sangue). • Para erupção cutânea acneiforme: ○ mude para um emoliente mais leve.	

- Mude para um corticoide tópico de intensidade moderada, por exemplo, valerato de betametasona a 0,025%
- Assim como para xerose grave ou eczema, prescreva corticoides orais.
- Para todas as reações cutâneas graves, incluindo paroníquia: coletar *swab* das lesões para cultura e antibiograma e prescrever antibiótico de acordo.

Solicitar avaliação do dermatologista

Tabela 23. Avaliação e tratamento pacientes em uso de inibidores EGFR (ciclo 2 em diante)

‡As interrupções e reduções da dose de EGFRi devem ocorrer quando as reações cutâneas são intoleráveis ou graves (terminologia comum critérios para eventos adversos [CTCAE] grau 3 ou superior). Na primeira ocorrência, o EGFRi deve ser interrompido e retomado na dose original uma vez que o(s) evento(s) adverso(s) tenham se resolvido para grau 2 (leve) ou menos. Na segunda e terceira ocorrência, o tratamento também deve ser interrompido até que os sintomas se resolvam para grau 2 (leve) ou menos, mas deve ser retomado com dose reduzida a 80% e 60%, respectivamente. Na quarta ocorrência, o tratamento deve ser interrompido permanentemente.

3.4.1.3 Inibidor da via *hedgehog*:

Representado pelo **vismodegibe**, inibidor de sinal de transdução de molécula pequena, inibe a via *hedgehog*, e é utilizado para tratamento do carcinoma basocelular localmente avançado irresssecável ou metastático. A medicação é tomada por via oral diariamente, e deve ser continuada até que haja progressão da doença ou toxicidade intolerável. Os efeitos colaterais e sua frequência são: espasmos musculares (68%), alopecia (63%), disgeusia (51%), fadiga, náusea, anorexia e diarreia. (REYES-HABITO, 2014)

3.4.1.4 Inibidor indutor de apoptose

Bortezomibe é um inibidor de proteassomo (estrutura que é importante na célula para degradação de proteínas ubiquitinadas, ou seja, que precisam ser eliminadas) que, ao evitar a ativação do fator nuclear kappaB, induz a apoptose de células malignas por acúmulo de proteínas que deveriam ter sido eliminadas. É utilizado para tratamento de mieloma múltiplo, linfoma não-Hodgkin e linfoma de células do manto. Seus efeitos colaterais mais comuns são gastrointestinais, fraqueza e sensação de angústia e fraqueza, além de neuropatia periférica e mielossupressão. Sua administração acontece em ciclos que duram de 2 a 6 semanas, com aplicação de uma ou duas doses semanais intravenosas ou subcutâneas. As reações adversas

dermatológicas incluem exantema morbiliforme, pápulas, placas ou nódulos eritematosos, lesões de eritema multiforme e mais raramente síndrome de Stevens-Johnson. O exame histopatológico dessas lesões revela dermatite perivascular de interface e vasculite leucocitoclástica. Geralmente essas reações aparecem durante o terceiro ou quarto ciclos de tratamento, com as lesões aparecendo nos primeiros dias e se resolvendo 5 a 7 dias após a última dose do ciclo. O quadro também pode ser tratado com anti-histamínicos e prednisona. Síndrome de Sweet secundária ao bortezomibe também pode acontecer, com aparecimento de lesões no primeiro ou segundo ciclos de terapia, e desaparecimento espontâneo ou após a descontinuação do tratamento. Uso de corticosteroides sistêmicos durante os ciclos previne recorrências das lesões cutâneas. (BALDO, 2013; SANCHEZ-POLITTA, 2008; CHOI, 2021; REYES-HABITO, 2014)

3.4.2 Inibidores de angiogênese

No tecido normal, as células endoteliais não têm atividade mitótica. Por outro lado, no tecido neoplásico, devido à alta rotatividade celular e rápida capacidade de crescimento, a neovascularização é um elemento importante para manter o suprimento de oxigênio para a proliferação de células neoplásicas. Mais de 30 fatores de crescimento envolvidos na promoção e inibição de angiogênese já foram identificados, sendo que o fator de crescimento endotelial vascular e o sistema receptor de tirosina quinase VEGF desempenham um papel integral nesse processo. (MACDONALD, 2015)

Compõem esta classe os medicamentos sorafenibe e sunitinibe, que atuam como inibidores multiquinase que tem como alvo a angiogênese de células tumorais e a proliferação via VEGFR, PDGFR e outras quinases. Sorafenibe é usado para o tratamento de carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer pancreático e câncer de cólon. Sunitinibe é utilizado no tratamento de carcinoma de células renais, tumor estromal gastrointestinal, câncer de cólon e câncer de mama. Outros exemplos desta classe são: pazopanibe, axitinibe, lenvatinibe e cabozantinibe. Todos são administrados por via oral. As reações cutâneas a essa classe de medicamentos são muito comuns e incluem: síndrome mão-pé e estomatite. Acredita-se que as lesões cutâneas observadas resultem de

danos vasculares por conta da inibição de VEGFR e de PDGFR ou mesmo lesão direta por conta do extravasamento da droga. Os inibidores de VEGF diminuem a formação de microcapilares dentro do tecido tumoral e a quantidade de células endoteliais. Além disso, ocorre um prejuízo à permeabilidade vascular que, indiretamente, inibe o crescimento tumoral. Como esses mecanismos também são essenciais para manter a homeostase do tecido normal, não é inesperado que a terapêutica com inibidores de VEGF também esteja associada a efeitos colaterais mucocutâneos indesejados. (MACDONALD, 2015; BALDO, 2013)

A síndrome mão-pé acomete entre 10% e 62% dos pacientes de sorafenib e 10% a 28% dos pacientes de sunitinib. Diferente da síndrome mão-pé observada na quimioterapia convencional que é simétrica e bem delimitada, a síndrome mão-pé observada nos inibidores de angiogênese manifesta-se por manchas dolorosas em áreas propensas a fricção e trauma, como: calcanhar, laterais dos pés e espaços interdigitais. As lesões aparecem durante as primeiras 2 a 4 semanas de tratamento e são hiperkeratóticas com bolhas e halos eritematosos ocasionais. O exame histopatológico revela acantose, paraqueratose e disqueratose com denso infiltrado linfocítico perivascular superficial na derme. O tratamento deve basear-se na intensidade do quadro: reações grau 1 com reações cutâneas leves devem receber tratamento de suporte, com uso luvas de proteção e calçados que minimizem o atrito; o tratamento medicamentoso desses casos inclui uso de ceratolítico tópico como ureia ou tazaroteno. Reações grau 2 apresentam lesões dolorosas que podem limitar as atividades de vida diária (AVD) e as opções de tratamento abrangem uso de clobetasol tópico e lidocaína tópica; a dor pode ser manejada com pregabalina ou drogas não esteróides e deve ser avaliada a possibilidade de redução de 50% na dose do medicamento por 1 a 4 semanas. Reações grau 3 são graves, levam a restrição importante das AVDs e precisam de uma interrupção no medicamento até resolução substancial dos sintomas para só então retomar o tratamento e com redução na dose, sendo que geralmente esta redução pode ser feita até no máximo por duas vezes. O uso de anti-inflamatórios tópicos neste tipo de síndrome mão pé ainda é desconhecido. (REYES-HABITO, 2014; MACDONALD, 2015; BALDO, 2013)

A estomatite é a segunda reação mucocutânea mais comum do tratamento com sorafenibe (26%) e sunitinibe (36%); as lesões aparecem no início do tratamento e tem relação direta com a gravidade da síndrome mão-pé. O tratamento inclui uma boa higiene oral e o uso

de corticoesteróides tópicos, anestésicos locais e antibacterianos. (REYES-HABITO, 2014; MACDONALD, 2015; BALDO, 2013)

A alopecia, por sua vez, tende a ter início 2 a 28 semanas após o início da terapia, e ocorre em 26% dos pacientes que tomam sorafenibe e 6% dos pacientes em uso de sunitinibe. Com sorafenibe, novos cabelos podem crescer durante o tratamento, porém quebradiços, encaracolados e com coloração diferente da original. Sunitinibe provoca a despigmentação dos cabelos em 10% dos pacientes através de efeitos no receptor da via de sinalização do fator de crescimento de células-tronco, que modula os genes codificadores da tirosinase. A despigmentação ocorre após 5 a 6 semanas de tratamento e volta ao normal 2 a 3 semanas após sua interrupção. É interessante observar que em pacientes com dosagem intermitente, há desenvolvimento de bandas alternadas de despigmentação e cabelos pigmentados. (REYES-HABITO, 2014; MACDONALD, 2015; BALDO, 2013)

Na face pode ocorrer um quadro semelhante à dermatite seborreica em 63% dos pacientes que tomam sorafenibe e, em menor grau, nos pacientes de sunitinibe. O eritema e descamação aparecem no início do tratamento e se resolvem de forma espontânea até 2 meses após a descontinuação do medicamento. A disestesia do couro cabeludo ocorre em quase metade dos pacientes tratados e também se resolve de forma espontânea, mesmo se o tratamento continuar. Edema facial, especialmente nas pálpebras, pode ocorrer em 24% dos pacientes recebendo sunitinibe e parece ser causado por aumento da permeabilidade vascular decorrente da inibição de PDGFR e consequente retenção de líquidos. (REYES-HABITO, 2014; MACDONALD, 2015; BALDO, 2013)

Hemorragias subungueais em estilhaço ocorrem em 70% dos pacientes que tomam sorafenibe e 25% dos pacientes que tomam sunitinibe. O quadro se apresenta durante os primeiros 2 meses de tratamento e geralmente tem resolução espontânea. (REYES-HABITO, 2014; MACDONALD, 2015; BALDO, 2013)

Em relação às alterações pigmentares, depois da primeira até a quarta semana de tratamento com sunitinibe, a pele pode adquirir uma pigmentação amarelada, mais evidente na face, poupando a esclera e mucosas e se deve à coloração da própria droga e seus metabólitos, é importante saber desta informação para erroneamente não pensar em icterícia

ou acometimento hepático. A urina também pode adquirir uma coloração mais amarelada e o quadro se resolve após término do tratamento. (REYES-HABITO, 2014)

Observou-se que cerca de 10% dos pacientes em uso de sorafenibe podem evoluir com inflamação de queratoses actínicas pré-existentes e aparecimento de novos carcinomas espinocelulares. Essas lesões parecem apresentar mutações oncogênicas de HRAS, TGFBR1 e TP53, o que levou à hipótese de que o sorafenibe pode ativar a via proteíno-quinase mitógeno ativada (MAPK) da pele aparentemente normal, mas que já possua mutações induzidas pela radiação ultravioleta prévia e estimular a proliferação de queratinócitos e, desta forma favorecer a evolução de lesões benignas para lesões mais proliferativas e tumores malignos. Outras reações cutâneas ao sorafenibe incluem relatos de erupção generalizada tipo ceratose pilar (21%), alopecia corporal (19%), hiperqueratose ou dor mamilar (19%) e cistos epidérmicos (5%). Já foram também relatados casos de eritema multiforme, reativação de radiodermite por radiação UV, nevo eruptivo e erupção lentiginosa; estimando-se que essas duas últimas situações têm relação com a inibição de BRAF ou BRAF V600E pelo sorafenibe. (REYES-HABITO, 2014; MACDONALD, 2015; BALDO, 2013)

3.4.3 Terapia direcionada a alvos decorrentes de alterações gênicas

Vemurafenibe, dabrafenibe e encorafenibe inibem seletivamente a oncoproteína do gene mutado do BRAF V600E, inibindo uma via que é importante na tumorigênese do melanoma. São medicamentos tomados por via oral. Mutações genéticas na via MAPK (via proteína quinase ativada por mitógeno RAS-RAF-MEK-ERK) estão presentes em 40-50% das lesões de melanoma, sendo a mutação mais comum em BRAF V600E. Os inibidores BRAF são geralmente bem tolerados, sendo as reações cutâneas as mais comuns, incluindo exantema, lesões queratinocíticas e fotossensibilidade. (REYES-HABITO, 2014) Tumores cutâneos, como o carcinoma de células escamosas cutâneo (CEC), incluindo queratoacantoma, foram observados em pacientes tratados com inibidores de BRAF em monoterapia em até 18%, mas diminuem consideravelmente se utilizados em combinação com inibidores do MEK (cobimetinibe, Trametinibe e binimetinibe).

Classe de terapia alvo	Agente	Toxicidade dermatológica	Manejo
Inibidores EGFR	- Anticorpos monoclonais contra EGFR: cetuximab e panitumumab - Inibidores duo-quinase de EGFR e HER2: lapatinib - Inibidores de receptor erbB: canertinib - Inibidores inespecíficos de multiquinase: vandetanib	Erupção papulopustular	Preventivo: CE tópico de baixa potência (classe VII), protetor solar; considerar ATB sistêmico profilático (tetraciclina)
			Tratamento: CE tópico de baixa potência (classe VI/VII); clindamicina 1% tópica
			Antibióticos sistêmicos: tetraciclina
			Isotretinoína (20-30 mg/dia)
		Xerose, fissuras	Cremes emolientes suaves e queratolíticos: ureia, ácido salicílico, ácido láctico e óxido de zinco
			CE tópico de média a alta potência (classe II-IV); colas líquidas ou cianoacrilato
		Alterações capilares: torção, hirsutismo, tricomelia, alopecia (androgênica ou cicatricial), poliose	Alopecia não cicatricial: Minoxidil tópico
			Alopecia cicatricial: CE tópicos ou ATB spray
			Hipertricose: corte regular dos cílios, eflornitina, epilação a laser
		Mucosite	Corticosteroides tópicos, higienizadores antissépticos e anestésicos tópicos
		Fotossensibilidade	Uso de fotoprotetores de amplo espectro e

			proteção física (roupas, óculos escuros, chapéu)
		Alterações ungueais: paroníquia, onicólise, lesões tipo granuloma piogênico, unhas frágeis	Compressas antissépticas CE tópicos ou inibidores da calcineurina ATB sistêmicos: tetraciclina ou guiado por cultura Biotina para unhas quebradiças
Inibidores c-kit e bcr-abl	Imatinibe, nilotinibe, e dasatinibe	Edema	Restrição de sódio na dieta (2g/dia) Diuréticos se edema grave
		Erupção morbiliforme	CE tópicos (classe III/ IV) ou curso rápido de CE oral; interrupção do tratamento se classe III/IV
		Alterações pigmentares	Reversível com redução de dose/ fim do tratamento
Agentes antiangiogênicos	Inibidores seletivos de VEGFR: bevacizumabe e ranibizumabe	Sangramento de pele e mucosas	Não é recomendado iniciar nem continuar o tratamento
	Agentes antiangiogênicos não seletivos de multiquinase: sorafenibe, sunitinibe e pazopanibe	Distúrbios da cicatrização	Considerar atrasar o início/reinício do tratamento até 28 dias após cirurgia Descontinuar o tratamento para todas as complicações de ferida
		Síndrome mão-pé hiperqueratósica	Prevenção: pré-tratamento avaliação com podólogo, palmilhas ortopédicas Manejo:

			Grau I: emolientes e queratolíticos Grau II: adicionar CE tópicos (classe I/II) e anestésicos tópicos, AINE Grau III: adicionar imersões antissépticas; interrupção do tratamento
		Erupções inflamatórias	CE tópicos (classe III/ IV) ou curso rápido de CE oral
		Alterações capilares: alopecia, torção, despigmentação	Geralmente reversível após interrupção do tratamento Medidas paliativas (peruca, lenços), minoxidil 5% tópico, corte frequente

Tabela 24. Manejo dos efeitos adversos dermatológicos das terapias alvo. Legenda: EGFR, receptor do fator de crescimento epitelial; TKI, inibidor de tirosina quinase; VEGFR, receptor do fator de crescimento endotelial vascular; CE, corticosteroide; AINE, antiinflamatório não esteroide. Adaptado de: Macdonald et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Feb;72(2):203-18

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amitay-Laish I, Stemmer SM, Lacouture ME. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib. *Dermatol Ther*. 2011 Jul-Aug;24(4):386-95. doi: 10.1111/j.1529-8019.2011.01431.x. PMID: 21910796.
2. Baldo BA, Pham NH. Adverse reactions to targeted and non-targeted chemotherapeutic drugs with emphasis on hypersensitivity responses and the invasive metastatic switch. *Cancer Metastasis Rev*. 2013 Dec;32(3-4):723-61. doi: 10.1007/s10555-013-9447-3. PMID: 24043487; PMCID: PMC7102343.
3. Choi GS, Lee HS, Kim HK. A case of bortezomib (Velcade)-induced Stevens-Johnson syndrome confirmed by patch test. *Asia Pac Allergy*. 2021 Apr 21;11(2):e17. doi: 10.5415/apallergy.2021.11.e17. PMID: 34007827; PMCID: PMC8103010.
4. Coleman EL, Olamiju B, Leventhal JS. Potentially life-threatening severe cutaneous adverse reactions associated with tyrosine kinase inhibitors (Review). *Oncol Rep*. 2021 Mar;45(3):891-898. doi: 10.3892/or.2020.7911. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33650659; PMCID: PMC7859912.
5. Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, Lacouture ME, Kiuru M. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Oct;83(4):1130-1143. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.105. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360716; PMCID: PMC7492441.
6. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Apr;46(4):291-8. doi: 10.1093/jjco/hyv207. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26826719; PMCID: PMC4886131.

7. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Nov;19(Suppl 1):31-39. doi: 10.1007/s40257-018-0384-3. PMID: 30374901; PMCID: PMC6244569.
8. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):203-18; quiz 219-20. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.032. PMID: 25592338.
9. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):217.e1-217.e11; quiz 227-8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.013. PMID: 25037801.
10. Sanchez-Politta S, Favet L, Kerl K, Dietrich PY, Piguet V. Bortezomib-induced skin eruption. *Dermatology*. 2008;216(2):156-8. doi: 10.1159/000111513. Epub 2008 Jan 23. PMID: 18216478.
11. Site: American Cancer Society. Targeted therapy. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/7629.pdf>
12. Zuo RC, Apolo AB, DiGiovanna JJ, Parnes HL, Keen CM, Nanda S, Dahut WL, Cowen EW. Cutaneous adverse effects associated with the tyrosine-kinase inhibitor cabozantinib. *JAMA Dermatol*. 2015 Feb;151(2):170-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.2734. PMID: 25427282; PMCID: PMC6776420.



IMUNOTERAPIA

3.5 Imunoterapia

3.5.1 Imunomoduladores

Os chamados “checkpoints” mantêm a homeostase imunológica ao limitar a atividade dos linfócitos T contra antígenos do hospedeiro, entretanto eles também podem inadvertidamente diminuir a vigilância imunológica contra as células cancerígenas. O Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4), checkpoint expresso na superfície de células T ativadas, evita a ativação contínua de células T quando ligada a sinais coestimulatórios. O ipilimumab bloqueia essa interação permitindo que o sistema imunológico se mantenha ativo contra células neoplásicas. Da mesma forma, a ligação do checkpoint PD-1, expresso em células T ativadas, limita a proliferação de células T e o desenvolvimento de uma resposta inflamatória excessiva. Contudo, esse mecanismo é burlado por células tumorais que expressam ligantes PD-1 (PD-L1, PD-L2). Os inibidores PD-1 ou PD-L1 bloqueiam a interação dos ligantes tumorais ao checkpoint da célula T. Assim, as células T permanecem não suprimidas e mantêm sua atividade antitumoral. O inibidor de CTLA-4 ipilimumab foi o primeiro inibidor de checkpoint aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2011 para tratamento de melanoma metastático. Algum tempo depois, em 2014, foram aprovados os inibidores de PD-1 nivolumab e pembrolizumab; em 2016, os inibidores de PD-L1 atezolizumab e em 2017, durvalumab e avelumab para tratamento de várias malignidades de órgãos sólidos. (ELLIS, 2020). Hoje estes inibidores de imuno checkpoint têm ampla utilização tanto em tumores sólidos como hematológicos e muitas vezes associados (Anti-CTLA-4 + Anti PD-1/PDL-1)

Os efeitos colaterais são chamados de eventos adversos imunorrelacionados (immune-related adverse events (irAEs)) e representam intolerância a autoantígenos. São comuns, acometendo 64,2% dos pacientes, com IrAEs graves ocorrendo em 10% a 15% desses pacientes, mas podem chegar a 35-45% quando se combina anti-CTLA-4 com anti-PD1/PDL-1 (DAVIES 2017, LARKIN 2015). Dermatite, prurido, enterocolite e hepatite são os IrAEs mais comuns; reações menos comuns incluem hipofisite, uveíte, iridociclite, neuropatia e síndrome de Guillain-Barré. As reações dermatológicas ocorrem de 3 a 4 semanas após o início da droga, seguido de reações gastrointestinais e hepáticas 6 a 7 semanas

depois e efeitos colaterais endócrinos em 9 semanas depois do início da droga. Essas reações não são dose-dependentes e podem acontecer até após o término do tratamento, porém podem se correlacionar a eficácia clínica do tratamento. O manejo da erupção cutânea depende da gravidade e geralmente envolve o uso de corticoide tópico. Uréia tópica em combinação com polidocanol, um agente antipruriginoso, também pode ser recomendado, além de antihistaminicos como bilastina. Nas reações cutâneas graves, pode ser necessário o uso de corticosteróides sistêmicos, como prednisona 1 a 2mg/kg, e deve ser considerada a suspensão do tratamento na presença de lesões necróticas, bolhas ou hemorrágicas. (ELLIS, 2020; REYES-HABITO, 2014) conforme recomendação do manual de manejos de efeitos adversos imunorrelacionados do A C Camargo Cancer Center (Figuras 3 e 4)

Alterações cutâneas

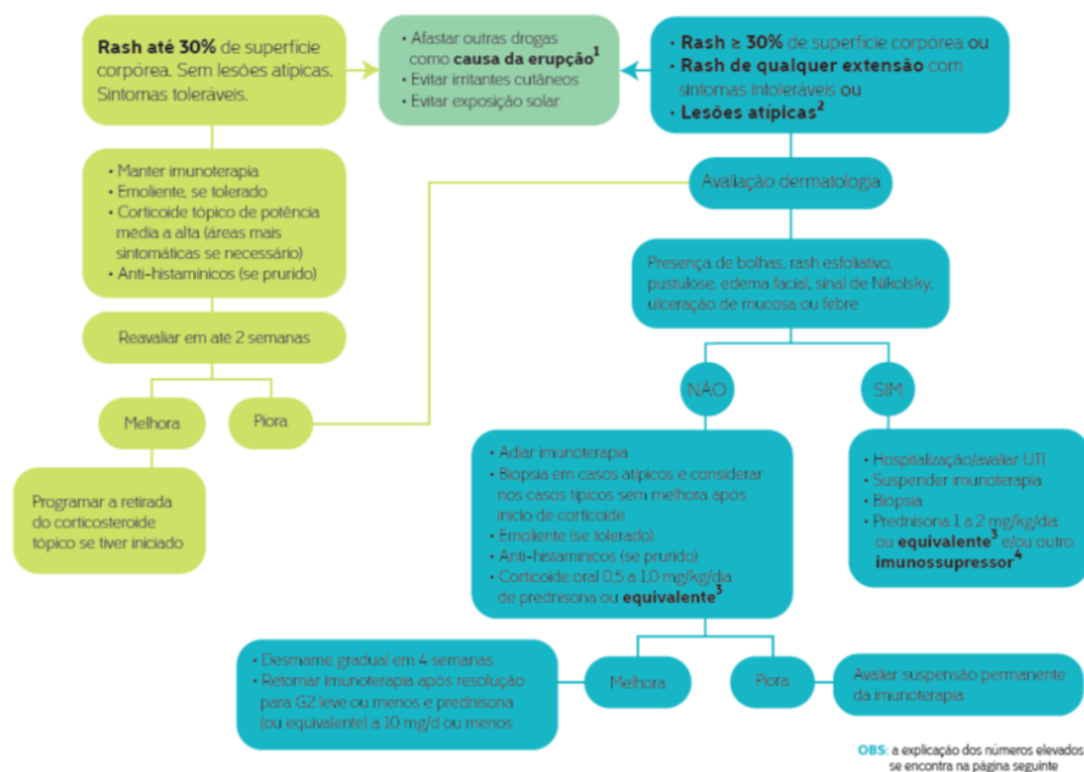


Figura 14. Fluxograma de manejo de toxicidade cutânea por inibidores de *imuno checkpoint* do A C Camargo Cancer Center

Alterações cutâneas

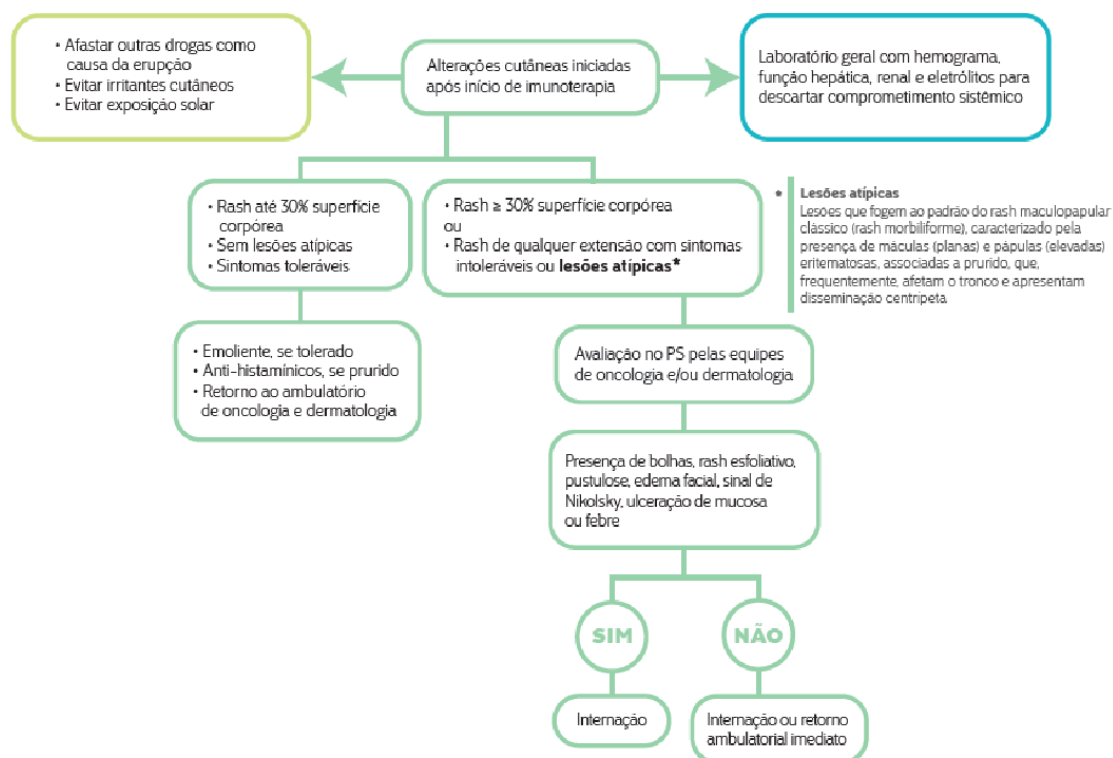


Figura 15. Fluxograma de encaminhamentos de toxicidade cutânea por inibidores de *imuno checkpoint* do A C Camargo Cancer Center

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cury-Martins J, Eris APM, Abdalla CMZ, Silva GB, Moura VPT, Sanches JA. Management of dermatologic adverse events from cancer therapies: recommendations of an expert panel. *An Bras Dermatol*. 2020 Mar-Apr;95(2):221-237. doi: 10.1016/j.abd.2020.01.001. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32165025; PMCID: PMC7175407.
2. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther*. 2017 Aug 24;6:51-71. doi: 10.2147/ITT.S141577. PMID: 28894725; PMCID: PMC5584920.
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030. Epub 2015 May 31. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185. PMID: 26027431; PMCID: PMC5698905.
4. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):217.e1-217.e11; quiz 227-8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.013. PMID: 25037801.



Imagem adaptado de: www.istock.com

4 COMO NASCE UM COSMÉTICO: AS DETERMINAÇÕES DA ANVISA

O mercado de cosméticos e dermocosméticos no Brasil, tem legislação própria e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) tem normas abrangentes sobre várias substâncias dessa categoria. Sob o ponto de vista da regulação, há basicamente dois grandes grupos de cosméticos:

(http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5738443/RDC_752_2022_.pdf/66ee0d82-4641-441b-b807-109106495027, <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/cosmeticos>)

4.1 Classe de risco grau 1:

São produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Se caracterizam por possuir propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requerem informações detalhadas quanto ao seu modo de uso e suas restrições de uso são devido a características intrínsecas do

produto. Entre eles, estão água de colônia, água perfumada, aromatizante bucal, condicionador, esmalte, lenço umedecido (se não for antisséptico) etc.

4.2 Classe de risco grau 2:

São aqueles que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso. Aqui estão, por exemplo: bronzeador, lenços umedecidos para higiene infantil, protetor solar etc.

Essa classificação da ANVISA baseia-se na probabilidade de ocorrência de efeitos não desejados devido ao uso inadequado do produto, sua formulação, finalidade de uso, áreas do corpo a que se destinam e cuidados a serem observados quando de sua utilização.

Algumas categorias apresentam exigências especiais, de acordo com a resolução da diretoria colegiada (RDC) da ANVISA, RDC 03/12, que diz o que não pode ser considerado cosmético como os demais. São elas:

4.3 Dermocosméticos

Enquanto cosméticos são, por definição, produtos que atuam nas camadas mais superficiais da pele, os dermocosméticos agem nas camadas mais profundas, sendo, portanto, classificados como cosméticos grau 2. Assim sendo, há necessidade de realização de estudos de estabilidade que irão garantir sua eficácia, segurança e qualidade. São esses estudos que também irão indicar o prazo de validade do produto, ou seja, o tempo que ele se mantém estável.

O estudo de estabilidade conta com três divisões:

- Estabilidade preliminar – realização de testes na fase inicial de desenvolvimento de produto utilizando-se de diferentes formulações de laboratório e com duração reduzida. Emprega condições extremas de temperatura com o objetivo de acelerar possíveis reações dos componentes e o surgimento de sinais que devem ser observados e analisados conforme as características específicas de cada produto. Este

estudo não tem a finalidade de estimar a vida útil do produto, mas de auxiliar a triagem da formulação. Ou seja, para verificar se, ao ser submetido a estresse, o produto se manteve estável;

- Estabilidade acelerada – tem o objetivo de fornecer dados para prever a estabilidade do produto, tempo de vida útil e compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento. Ou seja, vai verificar se tem interação entre o produto e o frasco, determinar o prazo de validade e como a formulação se comportou, se se manteve estável ou se degradou. Pode ser usado para propor prazo de validade para o produto;
- Tempo de prateleira – estudo realizado dentro do período de validade estimado nos estudos de estabilidade. É utilizado para avaliar o produto em condições normais de armazenamento.

4.4 Alisantes

Uma das restrições mais importantes, no caso dos alisantes capilares é a utilização de formol. Seu uso como cosmético, inclusive, é crime. De acordo com as RDCs 07/15 e 03/12, é vedado o uso de formol e glutaraldeído como alisante. O uso de formol somente é permitido como conservante. Adicionar formol é infração sanitária (adulteração ou falsificação) e crime hediondo, de acordo com o art. 273 do Código Penal. Alisantes também não podem ser utilizados em crianças. Quando o produto tem um pH muito extremo (entre 1 e 2) é importante fazer o teste de corrosividade, pois ele vai ser exigido pela Anvisa. Há outras regras que devem constar nos rótulos dos produtos:

- Não aplicar se o couro cabeludo estiver irritado ou lesionado;
- Manter fora do alcance das crianças;
- Para o uso em grávidas e lactantes, consultar um médico;
- Aplicar o produto a meio centímetro da raiz;
- Incluir o teste de mecha.

4.5 Gel antisséptico

Além de advertências obrigatórias no rótulo, a legislação exige que o gel antisséptico contenha uma substância desnaturante. Por conter álcool impróprio para consumo, a legislação determina que o produto tenha um gosto ruim para evitar o consumo, especialmente por crianças.

4.6 Protetor solar

Ao menos duas RDCs tratam do protetor solar (30/12 e 69/16). Entre as exigências para o produto, devem ser feitos testes de resistência à água e sobre a concentração de filtros UV permitidos. Deve constar no rótulo que a reaplicação do produto precisa ser feita em menos de duas horas. A legislação brasileira não permite a presença na embalagem de mensagens como 'extrema duração' ou 'extrema resistência'.

4.7 Repelente

Uma das principais exigências desse produto é que ele tem que apresentar o teor de ativo, concentração e tempo de repelência. Além disso, o teste tem que ser feito para cada tipo de produto. Não pode usar o teste do adesivo para o creme, por exemplo. Devem ser observadas as advertências constantes na RDC 19/13.

4.8 LISTA DE GRUPOS DE PRODUTOS DE GRAU 2

(http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5738443/RDC_752_2022_.pdf/66ee0d82-4641-441b-b807-109106495027)

1. Água oxigenada 10 a 40 volumes (incluídas as cremosas exceto os produtos de uso medicinal).
2. Antitranspirante axilar.
3. Antitranspirante pédico.
4. Ativador/ acelerador de bronzado.

5. Batom labial e brilho labial infantil.
6. Blush/ rouge infantil.
7. Bronzeador.
8. Bronzeador simulatório.
9. Clareador da pele.
10. Clareador para as unhas químico.
11. Clareador para cabelos e pêlos do corpo.
12. Colônia infantil.
13. Condicionador anticaspa/antiqueda.
14. Condicionador infantil.
15. Dentifrício anticárie.
16. Dentifrício antiplaca.
17. Dentifrício antitártaro.
18. Dentifrício clareador/ clareador dental químico.
19. Dentifrício para dentes sensíveis.
20. Dentifrício infantil.
21. Depilatório químico.
22. Descolorante capilar.
23. Desodorante antitranspirante axilar.
24. Desodorante antitranspirante pédico.
25. Desodorante de uso íntimo.
26. Enxaguatório bucal antiplaca.
27. Enxaguatório bucal antisséptico.

28. Enxaguatório bucal infantil.
29. Enxaguatório capilar anticaspa/antiqueda.
30. Enxaguatório capilar infantil.
31. Enxaguatório capilar colorante / tonalizante.
32. Esfoliante "peeling" químico.
33. Esmalte para unhas infantil.
34. Fixador de cabelo infantil.
35. Lenços Umedecidos para Higiene infantil.
36. Maquiagem com fotoprotetor.
37. Produto de limpeza/ higienização infantil.
38. Produto para alisar e/ ou tingir os cabelos.
39. Produto para área dos olhos (exceto os de maquiagem e/ou ação hidratante e/ou demaquilante).
40. Produto para evitar roer unhas.
41. Produto para ondular os cabelos.
42. Produto para pele acneica.
43. Produto para rugas.
44. Produto protetor da pele infantil.
45. Protetor labial com fotoprotetor.
46. Protetor solar.
47. Protetor solar infantil.
48. Removedor de cutícula.
49. Removedor de mancha de nicotina químico.

- 50. Repelente de insetos.
- 51. Sabonete antisséptico.
- 52. Sabonete infantil.
- 53. Sabonete de uso íntimo.
- 54. Talco/amido infantil.
- 55. Talco/pó antisséptico.
- 56. Tintura capilar temporária/progressiva/permanente.
- 57. Tônico/loção Capilar.
- 58. Xampu anticaspa/antiqueda.
- 59. Xampu colorante.
- 60. Xampu condicionador anticaspa/antiqueda.
- 61. Xampu condicionador infantil.
- 62. Xampu infantil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1. [*66ee0d82-4641-441b-b807-109106495027 \(anvisa.gov.br\)](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5738443/RDC_752_2022_.pdf/66ee0d82-4641-441b-b807-109106495027)
- 2. https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5738443/RDC_752_2022_.pdf/66ee0d82-4641-441b-b807-109106495027
- 3. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/cosmeticos>



Imagem adaptado de: www.istock.com

5 COMO ENTENDER UM RÓTULO DE COSMÉTICO

A pele íntegra funciona como uma barreira, portanto, geralmente, produtos de uso externo apresentam baixa absorção percutânea e seu maior risco está relacionado ao desenvolvimento de reações alérgicas tipo dermatite de contato.

Questiona-se se a presença de substâncias consideradas disruptores endócrinos poderia exercer algum efeito cumulativo na exposição a longo prazo. Como as mulheres são as principais consumidoras de produtos de cuidados pessoais, estão desproporcionalmente mais expostas a estes produtos químicos, destacando-se a exposição que ocorre entre as adolescentes. Um estudo descobriu que uma mulher adulta média utiliza aproximadamente 12 produtos de cuidados pessoais individuais por dia, enquanto uma adolescente média utiliza 17. Dentre os produtos químicos potencialmente desreguladores endócrinos, destacam-se os ftalatos, parabenos e fenóis. Os três ftalatos mais comumente usados em produtos de cuidados pessoais são o dietil ftalato (DEP), encontrado em produtos perfumados, incluindo perfumes, desodorantes, sabonetes e xampus; e di-*n*-butil ftalato (DnBP) e di-isobutil ftalato (DiBP), que são usados em esmaltes e cosméticos. *Estudos in vitro* e em animais demonstraram que DEP, DnBP e DiBP têm propriedades estrogênicas e antiandrogênicas e

estudos em humanos descobriram que esses ftalatos estão associados a diferenças no comportamento e na resposta alérgica em crianças. Os parabenos comumente usados em produtos de cuidados pessoais incluem metil, etil, butil e propil parabeno, que são utilizados como conservantes e agentes antibacterianos em cosméticos. Os parabenos demonstraram fraca atividade estrogênica e antiandrogênica em estudos *in vitro* e em ratos, embora pouco se saiba sobre seus efeitos na saúde em humanos. Dois fenóis também são comumente usados em produtos de cuidados pessoais. O triclosan, um composto antimicrobiano usado em sabonetes líquidos, cremes para acne, desodorantes, cremes de barbear e alguns cremes dentais, tem sido associado a alterações na homeostase do hormônio tireoidiano em estudos com animais. A benzofenona-3 (BP-3), também conhecida como oxibenzona, é usada em protetores solares, protetores labiais e outros produtos de proteção solar e suspeita-se que ela possa atuar como um estrogênio fraco, com base em sua associação com o aumento do peso uterino em estudos com ratos e aumento da proliferação de células de câncer de mama humano *in vitro*. A conscientização sobre os desreguladores endócrinos em produtos de cuidados pessoais está aumentando, e algumas empresas promovem seus produtos como sendo de “baixo teor químico” ou “isentos de ftalatos e parabenos”.

A tabela a seguir mostra os produtos químicos utilizados em cosméticos e produtos de higiene pessoal que podem ser preocupantes por poderem interferir de alguma forma com a saúde humana. Alguns, inclusive, já tem seu uso restrito ou proibido.

A extensão da lista de produtos químicos preocupantes por si só, já demonstra ser praticamente impossível excluí-los todos da rotina da vida diária. Portanto, é fundamental analisá-la com calma e crítica, avaliando se o tipo de câncer em tratamento ou tratado pode sofrer a interferência de algum dos produtos listados ou até mesmo se há exposição ocupacional que justifique mudança de função ou outro cuidado especial.

Substância	O que é e o que faz	Encontrado em	O que procurar no rótulo	Populações vulneráveis
1,4-dioxano	contaminante ligado ao câncer encontrado em produtos que criam	Produtos que criam espuma (como xampu, sabonete)	Laureth sulfato de sódio	- Bebês e crianças - Adolescentes - Gestantes - Mulheres negras

	espuma, como xampus e sabonetes líquidos. • 1,4-dioxano é gerado através de um processo chamado etoxilação, no qual o óxido de etileno, um conhecido agente cancerígeno da mama, é adicionado a outros produtos químicos para torná-los menos agressivos. Este processo cria 1,4-dioxano. • Penetra facilmente na pele. • Provável carcinógeno humano	líquido, espuma de banho) • Relaxantes de cabelo	• Compostos PEG • Produtos químicos que incluem os termos xinol, cetearth e oleth • Obs.: por ser um contaminante, não é obrigatório que sua presença esteja descrita no rótulo	
Acrilatos	• Acrilatos (acrilato de etila, metacrilato de etila e metacrilato de metila) são ingredientes encontrados em produtos para unhas artificiais. • A exposição ocorre principalmente por inalação ou contato com a pele. Apesar das evidências de reações adversas na pele, olhos e garganta a esses produtos químicos, eles continuam a ser usados em produtos para unhas. • Possível carcinógeno humano	• acrilato de etila atua como adesivo para aplicação de unhas e cílios artificiais. • metacrilato de etila e metacrilato de metila permitem que as unhas artificiais sejam esculpidas, moldadas e se adiram à lâmina ungueal natural. • os vapores de metacrilato de etila e	• Acrilato de etila ou etilacrilato (Ethyl acrylate): Acrylic acid ethyl ester, ethyl propenoate, EA • Metacrilato de etila ou etil-metacrilato (Ethyl methacrylate): ethyl methacrylate, ethyl ester,	• Trabalhadores de salão de beleza

	Sensibilização cutânea, com possibilidade de múltiplas alergias por reação cruzada	metacrilato de metila podem bloquear saídas de ar. A ventilação adequada em salões de beleza pode reduzir os níveis de metacrilato de etila em 90 por cento.	methacrylic acid, ethyl ester, ethyl 2-methyl-2-propenoate, EMA Metil-metacrilato ou metacrilato de metila (Methyl methacrylate: Methacrylate monomer, Methyl ester of methacrylic acid, methyl-2-methyl-2-propenoate, MMA	
Benzofenona e derivados	- A benzofenona ocorre naturalmente em alguns alimentos (como uvas para vinho e uvas moscatel) e é adicionada a outros alimentos como aromatizante. - Em produtos de higiene pessoal, a benzofenona é usada como intensificador de fragrância ou para evitar que produtos como sabonetes percam seu odor e cor na presença de luz ultravioleta.	- Bálsamo labial - Esmalte - Bases - Protetores solares para bebês - Fragrância - Xampu - Condicionador - Spray de cabelo - Hidratantes	- Bezofenona/Benzophenone - Ingredientes com a palavra “benzophenone” - BP# (por exemplo BP2) - Oxybenzone - Sulisobenzon e - Sulizobenzon a sódica/Sulisobenzon e sodium	- Bebês e crianças - Adolescentes - Gestantes - Mulheres negras

- Derivados de benzofenona como benzofenona-2 (BP2) e oxibenzona (BP3) são usados em filtros solares.
- A oxibenzona é usada como absorvedor e estabilizador de luz ultravioleta, especialmente em plásticos e agentes de proteção solar.
- A benzofenona e a oxibenzona também são usadas em esmaltes e protetores labiais.
- Possível carcinógeno humano: atividade antiandrogênica em linhagem celular de carcinoma de mama humano MDA-kb2; atividade estrogênica da oxibenzona, indicada por estudos de linhas celulares de câncer de mama MCF-7 sensíveis ao estrogênio
- Estudos mostram que os protetores solares formulados com concentrações de até 6% de oxibenzona raramente provocam reações alérgicas.
- Outros estudos sugerem que o uso pode causar fotoalergia, dermatite

	alérgica de contato e eritema facial. • A <i>Cosmetic Ingredient Review</i> não considera as benzofenonas usadas em cosméticos e produtos de higiene pessoal como irritantes. • A oxibenzona pode permear a pele e acumular-se no sangue, nos rins e no fígado, e pode ser tóxica para as células do fígado.			
Compostos butilados	• Hidroxianisol butilado (butylated hydroxyanisole- BHA) e hidroxitolueno butilado (butylated hydroxytoluene- BHT): usados como conservantes em vários produtos de cuidados pessoais e como conservantes em alimentos. • Ligados a vários problemas de saúde: alterações endócrinas e toxicidade de sistemas orgânicos. • BHA: disruptor endócrino • BHT: tóxico ou prejudicial (irritação respiratória)	• Produtos para lábios • Produtos capilares • Maquiagem • Protetor solar • Antitranspirante /desodorante • Fragrância • Cremes	• BHA • BHT	• Bebês e crianças • Gestantes
Carbon black	• pó preto escuro usado como pigmento em cosméticos, como	• Rímel • Lápis de olho • Lápis de sobrancelha	• Carbon black • D & C Black No. 2	• Adolescentes • Exposição ocupacional

	delineador, rímel e batom. • produzido pela combustão incompleta de produtos à base de carbono, como o alcatrão de carvão • associado ao aumento da incidência de câncer e a efeitos negativos orgânicos. • Possível carcinógeno humano • Carbon black comercial, em particular, contém contaminantes orgânicos, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), identificados como cancerígenos humanos. • PAHs danificam o DNA, podendo causar tumores nos pulmões, bexiga e pele • PAHs também podem causar toxicidades não cancerígenas, como toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. • PAHs ligam-se firmemente à superfície do Carbon black e só podem ser removidos com o uso de solventes como o tolueno em altas temperaturas.	• Esmalte • Batom • Blush • Base	• Acetylene black • Channel black • Furnace black/ negro de fumo • Lamp black • Thermal black	
--	--	---	---	--

	• A exposição ocorre por inalação, contato com a pele ou olhos e alimentos e bebidas.			
Carcinógenos em cosméticos	• As leis que regulamentam cosméticos e produtos de uso pessoal ainda são limitadas e permitem que alguns agentes cancerígenos estejam em produtos de cuidados pessoais. • Câncer • Disfunção endócrina • Toxicidade no desenvolvimento e na reprodução • Bioacumulação • Ecotoxicidade	• Formaldeído: proibido no Japão e restrito na UE; • alcatrão de carvão: proibido na UE; • benzeno: proibido na UE; • óxido de etileno: proibido na UE; • cromo: proibido na UE; • compostos de cádmio: proibidos no Japão e na UE; • arsênico: proibido na UE	• Formaldeído (formaldehyde) • Fenacetina (phenacetin) • Alcatrão (Coal tar) • Benzeno (benzene) • Óleos minerais não tratados ou levemente tratados • Metilenoglicol (methylene glycol) • Óxido de etileno (ethylene oxide) • Cromo (chromium) • Cádmio (cádmium) e seus compostos: arsênico (arsenic) e sílica cristalina (crystalline sílica) ou	• Bebês e crianças • Adolescentes • Gestantes • Mulheres negras

			quartzo (quartz). • Obs.: Leia os rótulos e evite cosméticos e produtos de higiene pessoal que contenham formaldeído e conservantes que liberam formaldeído (quaternio-15, diazolidinil ureia, imidazolidinil ureia, DMDM hidantoína e 2-bromo-2-nitropropano -1,3 diol), fenacetina, alcatrão de carvão, benzeno, óleos minerais não tratados ou levemente tratados, óxido de etileno, cromo, cádmio e seus	
--	--	--	---	--

			compostos, arsênico e sílica cristalina (ou quartzo)	
Formaldeído	• Classificado pela IARC como cancerígeno humano • formaldeído inicia e promove a formação de tumores • exposição ocupacional associada a aumento do risco de leucemia • Irritante para olhos, nariz, garganta e sistema respiratório • Alérgeno de contato, em altas concentrações	• Alisantes de cabelo com queratina • Conservantes liberadores de formaldeído (liberam formaldeído de forma lenta e constante para inibir crescimento bacteriano) presentes em: esmaltes, sombras, rímel, xampus, blush, tratamentos para unhas • Proibido no Japão • Na UE, sua concentração não deve ultrapassar 5% no produto acabado • No Brasil, sua concentração não deve ultrapassar 0,2%.		

		• evite produtos que contenham os seguintes ingredientes: Formaldeído, quaternium-15, dimetil-dimetil (DMDM) hidantoína, imidazolidinil ureia, diazolidinil ureia, hidroximetilglicinato de sódio, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (bromopol). • escolha produtos para unhas rotulados como livres de formaldeído ou “sem trio tóxico” (formaldeído, tolueno e DBP). • Evite os produtos para alisamento de cabelo		
Fenacetina	• Carcinógeno humano • Danos renais • Anemia	Estabilizador em: • descolorantes para pelos faciais • tinturas de cabelo • depilatórios femininos		

Alcatrão de carvão	• Subproduto do tratamento do carvão • Mistura complexa que inclui vários agentes cancerígenos suspeitos e conhecidos, como benzeno, tolueno, naftaleno, antraceno, xileno, óleos de creosoto e benzo[a]pireno, que é um hidrocarboneto aromático policíclico (PAH) • câncer de pulmão, bexiga, rim e trato digestivo, câncer escrotal em limpadores de chaminé • Os alcatrões de carvão são misturas complexas que podem conter outros agentes cancerígenos conhecidos, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), como o benzopireno	• tinturas de cabelo • xampus para tratamento de caspa/couro cabeludo • tratamento de vermelhidão/rosácea. • De acordo com a FDA, qualquer medicamento que contenha alcatrão de carvão em níveis de 0,5% a 5% (nível considerado eficaz e seguro) deve especificar no rótulo a concentração de alcatrão de carvão. • Tinturas de cabelo e certos produtos para a pele devem exibir um rótulo de advertência caso contenham alcatrão de carvão e devem indicar precauções específicas para esse produto.	• Coal tar solution • Tar • Coal • Carbo-cort • Coal tar solution • Coal tar solution USP • Crude coal tar • Estar • Impervotar • KC 261 • Lavatar • Picis carbonis • Naphtha • High solvent naphtha • Naphtha distillate • Benzin B70 • Petroleum benzin • Corantes: FD&C ou D&C, seguido por cor e número (letra F indica que a cor pode ser utilizada em alimentos); C.I. (Colour Index) seguido de numeração com 5 dígitos ou p-phenylenediamin e. Pigmentos naturais são numerados na
----------------------------------	---	---	---

			série 75000 e pigmentos inorgânicos, 77000.	
Benzeno	• derivado do alcatrão de carvão e as vias de exposição ao benzeno são a inalação e a ingestão. • Carcinógeno humano • Teratogênico • Exposição ocupacional aumenta risco de leucemia • Disruptor endócrino	• produção de plásticos e detergentes • ocasionalmente em condicionadores de cabelo e loções para pentear.		
Óleos minerais (não tratados e levemente tratados)	• Derivados do petróleo bruto • óleos minerais levemente refinados sempre contêm quantidades significativas de PAHs	• sombra para os olhos, • hidratante, • brilho labial, • batom, • condicionador, • coloração e descoloração de cabelo, • tratamento facial, • gel/loção modeladora, • blush • corretivo		
Óxido de etileno	• Encontrado como impureza em produtos de higiene pessoal (1,4-dioxano) • Câncer linfático e hematopoiético • Aumento de câncer de mama em trabalhadores expostos	• Esterilização de instrumentos médicos. • Pode ser encontrado na fumaça do tabaco, • escapamentos de automóveis		

	• Disruptor endócrino • UE proíbe seu uso em cosméticos	• alimentos		
Metais pesados	• cádmio e seus compostos, arsênico e cromo: carcinógenos humanos • Outros metais, como o arsênico, são impurezas em ingredientes cosméticos, incluindo loção facial, xampu e base	• cromo hexavalente e cádmio servem como corantes em sombras e brilho labial		
Cromo	• cancerígeno (pulmão) e mutagênico • metal tem como alvo órgãos como sangue, sistema respiratório, fígado e rins. • Pode causar aumento de leucócitos no sangue, lesões oculares e úlceras na pele • exposição através de inalação, ingestão e contato com a pele e os olhos.			
Sílica	• duas formas diferentes: cristalina ou amorfa; o quartzo é o mineral comum na sílica cristalina. • sílica cristalina respirável é um contaminante transportado pelo ar que pode penetrar no pulmão quando inalado. • sílica cristalina de tamanho respirável: conhecido carcinógeno humano	• batons • brilho labial • sombras • delineadores • bases • protetores solares • loções • xampus		

<u>Compostos de etanolamina (MEA, DEA, TEA e outros)</u>	• As etanolaminas estão presentes em muitos produtos de consumo, desde cosméticos, produtos de higiene pessoal e produtos de limpeza doméstica. • DEA é usado como emulsificante em xampus, produtos de limpeza e detergentes. • TEA é usado como fragrância, ajustador de pH e agente emulsificante. • DEA e TEA têm sido associados a tumores hepáticos. • UE proíbe a dietanolamina (DEA) em cosméticos, para reduzir a contaminação por nitrosaminas cancerígenas. • Quando presentes no mesmo produto que certos conservantes que se decompõem em nitrogênio, elas podem formar nitrosaminas carcinogênicas	• Sabonetes • Xampus • Condicionadores • tinturas de cabelo • Loções • Cremes de barbear • Parafina e ceras • Produtos de limpeza doméstica • Pomadas farmacêuticas • Delineador • Rímel • Sombras • Blush • Bases de maquiagem • Fragrâncias • Protetores solares • Bioacumulação: estudos mostram que 52 a 68% do DEA em tinturas de cabelo, loções corporais e xampus permanecem nas camadas superiores da pele após a exposição. • Toxicidade: E estudos	• Triethanolamine • Diethanolamine • DEA • TEA • Cocamide DEA • Cocamide MEA • DEA-cetyl phosphate • DEA oleth-3 phosphate • Lauramide DEA • Linoleamide MEA • Myristamide DEA • Oleamide DEA • Stearamide MEA • TEA-lauryl sulfate	• Bebês e crianças • Gestantes • Mulheres negras
---	---	---	--	--

descobriram que a DEA afeta a saúde reprodutiva masculina humana. A DEA altera a estrutura do esperma, causando anormalidades que afetam a capacidade do espermatozoide de nadar e fertilizar o óvulo. A DEA se acumula no fígado e nos rins, causando toxicidade aos órgãos e possíveis efeitos neurotóxicos, como tremores. Outro estudo sugere que a memória e o desenvolviment o do cérebro na prole podem ser permanentemen te afetados pela exposição das mães à DEA.

Ingredientes etoxilados	Os ingredientes etoxilados por si só são pouco preocupantes, no entanto, o processo de etoxilação pode deixar vestígios de 1,4-dioxano e óxido de etileno	- Xampu - Sabonete líquido - Banho de espuma - Relaxantes de cabelo	- PPG - PEG - Polysorbate - Ingredientes que terminam com -eth, como: laureth, steareth, ceteareth.	Bebês e crianças
Conservantes liberadores de formaldeído (CLFs)	Quaternium-15 é o mais sensibilizante dos CLFs; encontrado em blush, rímel, loção e xampu. DMDM Hidantoína: encontrada em loções, protetores solares e demaquilantes e é um dos menos sensibilizantes. imidazolidinil ureia, diazolidinil ureia e polioximetileno ureia: encontradas em xampus, condicionadores, blush, sombras e loções e são todos alérgenos humanos conhecidos. - A imidazolidinil ureia é um dos agentes antimicrobianos mais comuns usados em produtos de cuidados pessoais e é frequentemente combinada com parabenos para fornecer	- Esmalte - Cola de unhas - Cola para cílios - Gel de cabelo - Produtos para alisar o cabelo - Xampu para bebê - Sabonete corporal - Sabonete líquido corporal - Cosméticos coloridos - evite produtos que contenham os seguintes ingredientes	- Formaldehyd e - Quaternium-15 - DMDM hydantoin - Imidazolidinyl urea - Diazolidinyl urea - Polyoxymethylene urea - Sodium hydroxymethylglycinate 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (bromopol) - Glyoxal	- Bebês e crianças - Adolescentes - Mulheres negras - Exposição ocupacional

	um sistema conservante de amplo espectro. • A diazolidinil ureia libera mais formaldeído de qualquer CLF • hidroximetilglicinato de sódio: encontrado em xampus, hidratantes, condicionadores e loções; potencial para sensibilização e dermatite. • Bromopol: encontrado em esmaltes, removedores de maquiagem, hidratantes e sabonetes corporais. Considerado seguro em concentrações inferiores a 0,1%, mas não pode ser utilizado em formulações com amina, pois a mistura de bromopol e aminas produz nitrosaminas (ligação ao mesmo produto químico nas nitrosaminas) que penetram na pele e causam câncer • Glioxal: encontrado em condicionadores, loções, esmaltes e tratamentos de unhas. É um alérgeno cutâneo.	: Formaldeído, quaternium-15, dimetildimetil (DMDM) hidantoína, imidazolidinil ureia, diazolidinil ureia, hidroximetilglicinato de sódio, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (bromopol). • escolha produtos para unhas rotulados como livres de formaldeído ou “sem trio tóxico” (formaldeído, tolueno e DBP). • Evite produtos para alisamento de cabelo – especialmente aqueles		
--	---	---	--	--

		vendidos em salões de beleza, pois os produtos de salão estão isentos de leis de rotulagem. • Não use produtos cosméticos vencidos • Não deixe produtos cosméticos expostos ao sol, pois isso pode causar a liberação de mais formaldeído		
Fragrância	Fragrância é uma combinação de produtos químicos que conferem a cada perfume ou colônia (incluindo aqueles usados em outros produtos) seu aroma distinto. Os ingredientes da fragrância podem ser derivados de petróleo ou de matérias-primas naturais. As empresas que fabricam perfumes ou colônias compram misturas de empresas especializadas no desenvolvimento de	A maioria dos produtos de cuidados pessoais, incluindo: • protetor solar • xampu • sabonete • sabonete líquido • desodorante • loção corporal • maquiagem • creme facial • tônico facial • sérums • esfoliantes • perfumes	• Fragrance • Perfume • Parfum • Essential oil blend • Aroma	• Bebês e crianças • Gestantes

fragrâncias para desenvolver suas próprias misturas proprietárias.

Além dos produtos químicos “perfumados” que criam a fragrância, os perfumes e as colônias também contêm solventes, estabilizantes, absorventes de UV, conservantes e corantes que são frequentemente, mas nem sempre, listados nos rótulos dos produtos.

Em contraste, os componentes químicos da própria fragrância são protegidos como segredos comerciais e descritos no rótulo apenas como “fragrância”.

A International Fragrance Association (IFRA) lista 3.059 materiais que são relatados como usados em compostos de fragrâncias.

Acetaldeído: O acetaldeído afeta negativamente os rins e os sistemas reprodutivo, nervoso e respiratório; potencialmente carcinogênico.

Benzofenona: desregulação endócrina, possível carcinógeno

Benzofenona, **Hidroxianisol butilado (BHA)**, Hidroxitolueno butilado (BHT), Salicilato de benzila, Benzoato

	de benzila, Butoxietanol, Butilfenil metilpropional (uso restrito pelo potencial de sensibilização dérmica), Clorometano (cloreto de metila), Diclorometano (cloreto de metileno- possível carcinógeno humano- uso restrito na Europa e proibido nos EUA), Ftalato de dietila (DEP- possível desregulador endócrino), Misturas de óleos essenciais (apesar de serem ingredientes de “origem natural”, alguns óleos são alérgenos como ingredientes sintéticos; o FDA trata os ingredientes dos óleos essenciais da mesma forma que outros ingredientes de produtos de cuidados pessoais e a Agência Internacional de Fragrâncias restringe óleos cítricos e outros produtos químicos orgânicos derivados de plantas que contenham óleos essenciais devido aos seus efeitos fototóxicos; alguns óleos essenciais podem conter ingredientes como pulegona ou metileugenol que podem ser cancerígenos e alterar o funcionamento endócrino), Éter eugenilmetílico (metileugenol- possível carcinógeno humano), Formaldeído (proibido em			
--	--	--	--	--

produtos de uso pessoal no Japão e Suécia, restrito na Europa e Canadá), **MEA, DEA, TEA – etanolaminas** (quando usadas junto com certos conservantes, pode haver formação de nitrosaminas), **Metanol, Oxibenzona (BP-3,** possível desregulador endócrino), **Propil parabeno (Propil p-hidroxibenzoato-** possível desregulador endócrino, uso proibido na Dinamarca e restrito na Europa), **Resorcinol** (desregulador endócrino, na Europa sua concentração deve estar descrita no rótulo; Resorcin proibido no Japão), **Estireno** (desregulador endócrino e provável carcinógeno humano), **Almíscares Sintéticos (Tonalide, Galaxolide, Almíscar Cetona, Almíscar Xileno-** altamente bioacumuláveis, já foram identificados no leite materno, gordura corporal e sangue de cordão umbilical de recém-nascidos, podem atuar como desreguladores endócrinos), **Dióxido de titânio (TiO₂-** provável carcinógeno ocupacional, possível carcinógeno humano), **1,4-dioxano, Etilbenzeno** (possível carcinógeno humano),

	Acetato de vinil (possível carcinógeno humano)			
Homosalato	• utilizado em protetores solares e produtos para a pele com FPS, absorve especificamente os raios UVB de ondas curtas, que estão associados a danos no DNA e ao aumento do risco de câncer de pele. • potencial desregulador endócrino • pode aumentar a absorção de pesticidas no organismo.	• Protetor solar • Produtos para cuidados da pele com proteção solar	• Homosalate • Homomenthy l salicylate • HMS • HS • 3,3,5-trimethyl-cyclohexyl-salicylate	• Bebês e crianças • Gestantes • Exposição ocupacional
Hidroquinona	• diminui a produção e aumenta a degradação de melanina na pele; isso aumenta a exposição da pele aos raios UVA e UVB, o que pode aumentar o risco de câncer de pele em indivíduos suscetíveis. • hidroquinona está associada à ocronose, doença na qual a pele fica mais espessa e torna-se cinza-azulada • pode ser prejudicial se inalada, causando irritação no nariz, garganta e trato respiratório superior • proibida na Europa e nos EUA, uso apenas sob prescrição médica.	• Clareadores de pele • Limpadores faciais e de pele • Hidratantes faciais • Condicionadores de cabelo • Produtos para revestimento de unhas.	• Hydroquinon e • Tocopheryl acetate	• Mulheres

Metais pesados	• biópsias de câncer de mama mostram maiores acúmulos de ferro, níquel, cromo, zinco, cádmio, mercúrio e chumbo do que as biópsias de lesões não cancerosas. Além disso, vários metais agem como o estrogênio na presença de algumas células cancerígenas da mama. • Chumbo: impureza potencial em muitos cosméticos coloridos, incluindo batom. O chumbo é uma neurotoxina bem conhecida e comprovada que tem sido associada a problemas de aprendizagem, linguagem e comportamento. Por causa disso, o chumbo foi eliminado da gasolina e da tinta nos Estados Unidos. Também já foi associado à redução da fertilidade em homens e mulheres, a alterações hormonais e irregularidades menstruais. As mulheres grávidas são especialmente vulneráveis porque o chumbo atravessa a placenta e pode entrar no cérebro fetal, já tendo	• Produtos para lábios • Pasta de dente branqueado • Delineador • Esmalte • Bases • Protetores solares • Sombras • Blush • Corretivo • Hidratantes • Colírio Obs.: os filtros solares com dióxido de titânio e óxido de ferro costumam ser excelentes opções, mas certifique-se de que esses metais não sejam nanoizados	• Lead acetate • Chromium • Thimerosal • Hydrogenated cotton seed oil • Sodium hexametaphosphate.	• Bebês e crianças • Adolescentes • Gestantes
-----------------------	---	---	---	---

	sido associado a aborto espontâneo. Pré-adolescentes também correm risco, pois o chumbo tem sido associado a um atraso no início da puberdade nas meninas e no desenvolvimento dos testículos nos meninos. ● Mercúrio: está ligado à toxicidade do sistema nervoso, reprodutiva, imunológica e respiratória e possível desregulação de hormônios da tireoide. ● cromo está fortemente ligado à toxicidade imunológica e respiratória ● dióxido de titânio e o óxido de zinco, apresentam poucas evidências de toxicidade nas suas formas naturais. No entanto, quando estes ingredientes são transformados em nanopartículas, podem ser tóxicos quando inalados ou absorvidos pela pele			
Metilisotiazolina (MIT) e Metilcloroisotiazolinona (CMIT)	● conservantes comumente encontrados em produtos líquidos de cuidados pessoais ● têm sido associados à toxicidade pulmonar,	● Xampu ● Condicionador ● Tintura de cabelo ● Sabonetes líquidos	● Metilisotiazolina (MIT): 2-metil-4-isotiazolina-3-ona, conservante	● Exposição ocupacional Obs.: 1. Se você é alérgico, leia os rótulos e evite

	reações alérgicas e possível neurotoxicidade	• Loção • Protetor solar • Rímel • Creme de barbear • Loção de bebê • Xampu para bebê • Spray de cabelo • Removedor de maquiagem • Detergentes líquidos.	Neolone 950, MI, OriStar MIT e Microcare MT. • Metilcloroisotiazolinona (CMIT): 5-Chloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona e MCI.	produtos com Metilisotiazolinona (MIT) ou Metilcloroisotiazolinona (CMIT). Evite especialmente produtos com uma mistura de CMIT e MIT. 2. Se você não é alérgico, MIT e CMIT estão entre os conservantes mais seguros no que diz respeito aos efeitos crônicos à saúde a longo prazo.
Mica	• minerais de mica são frequentemente usados como aditivos de cor em cosméticos, além de proporcionarem um efeito cintilante em bases minerais. • A inalação prolongada de mica representa um risco para a saúde dos trabalhadores, especificamente aqueles que trabalham em fábricas de moscovita (a forma mais comum de mica) e outras profissões, como agricultura e construção.	• Produtos de maquiagem • Papel de parede • Isolamento de cabos elétricos • Cimento e asfalto	• Mica • Moscovita/Muscovite	• Exposição ocupacional Obs.: o uso de mica em cosméticos não é uma preocupação
Removedores de esmalte	• Isopropil acetona, metiletil cetona e n-metilpirrolidona são	• Removedores de esmalte	• Methyl Ethyl Ketone (MEK): 2-	• Gestantes • Exposição ocupacional

	comumente usados como solventes em removedores de esmalte. • As evidências sugerem que esses produtos químicos podem causar danos reprodutivos e toxicidade aos órgãos. • Eles são uma séria preocupação para quem trabalha em salões de beleza e mulheres grávidas. • Isopropil acetona (Isopropyl Acetone): irritação respiratória e/ou ocular, dor de cabeça ou náusea, possível toxicidade renal • Metiletil Cetona (Methyl Ethyl Ketone- MEK): toxicidade neurológica e para o desenvolvimento • N-Metil-Pirrolidona (N-Methyl-Pyrrolidone): irritante ocular e de contato, atravessa luvas de látex (usar luva de nitrilo), possível toxicidade reprodutiva		butanone, 3-butanone, acetone • N-Methyl-Pyrrolidone (NMP): n-methyl-2-pyrrolidone, 1-methyl-2-pyrrolidone • Isopropyl Acetone: Methyl isobutyl ketone (MIBK), hexone, 2-pentanone	
Nanomateriais	• São materiais com dimensão entre 1 e 100 nanômetros, que é cerca de 1/8000 da largura de um fio de cabelo humano, tamanho no qual os materiais começam a exibir propriedades	• Desodorantes • Pastas de dente • Xampus • Loções • Fundação • Cremes antienvelhecimento	• Fulerenos/Fullerenes • Óxido de zinco micronizado/Micronized zinc oxide	• Exposição ocupacional

	únicas que afetam seu comportamento físico, químico e biológico. • nanopartículas de baixa solubilidade tendem a ser mais tóxicas do que partículas maiores do mesmo material. • exposição aos nanomateriais pode ocorrer através da pele ou por inalação • inalação de nanomateriais pode causar inflamação e estresse oxidativo • Dióxido de titânio (TiO₂) e óxido de zinco (ZnO): há controvérsias acerca da segurança das nanopartículas de TiO₂ e ZnO. Sabe-se que enquanto as partículas maiores não penetram na pele saudável e não apresentam riscos à saúde humana, nanopartículas quando inaladas, podem se acumular nos pulmões levando à inflamação e alterações no DNA. O uso tópico de nanopartículas (<100nm) de ZnO e TiO₂ em filtros solares sobre a pele saudável, também parece ser seguro. • Prata: nanopartículas de prata podem causar	• Esmalte. Obs.: nanopartículas podem ser potencialmente prejudiciais quando inaladas. Evite cosméticos em forma de pós soltos e protetores solares em aerossol que contenham nanopartículas de TiO₂ ou ZnO.	• Nano óxido de zinco/ Nano zinc oxide • Dióxido de titânio micronizado/ Micronized titanium dioxide • Sílica quartzo micronizado/ Micronized quartz silica	
--	--	--	---	--

	estresse oxidativo e são tóxicas ao sistema reprodutor masculino ● Fulerenos: penetram a epiderme e a derme e aumentam a sensibilidade da pele à luz, tornando-a mais vulnerável à ação da radiação ultravioleta. ● Sílica: Nanopartículas de sílica cristalina ultrafina (SiO_2) induzem danos celulares, levando a mutações em células humanas <i>in vitro</i>. ● Carbon black: Pesquisas sugerem que o Carbon black nanométrico pode levar a mutações nas células pulmonares			
Nitrosaminas	● Embora sejam comuns em cosméticos, as nitrosaminas não estão listadas nos rótulos dos produtos porque são impurezas que se formam quando compostos como dietanolamina (DEA) ou trietanolamina (TEA) são utilizados em produtos junto com conservantes que podem se decompor em nitratos. ● À medida que estes compostos se decompõem ao longo do tempo, podem	● quase todos os tipos de produtos de cuidados pessoais ● rímel ● corretivo ● condicionador ● xampu para bebês ● pomada analgésica ● loção auto-bronzeadora Obs.: a presença de nitrosaminas não é descrita nos rótulos,	● DEA ou TEA podem indicar a possível presença de nitrosaminas	● Mulheres

	recombinar-se em nitrosaminas • Carcinógeno humano • Desregulador endócrino • Pode ser absorvido pela pele e acumular-se no fígado e na bexiga, além de poder causar imunotoxicidade, neurotoxicidade e toxicidade sistêmica e reprodutiva	portanto é importante evitar produtos que contenham DEA, TEA e outros compostos de etanolamina que contribuam para a formação de nitrosaminas e se atentar à validade dos produtos, pois ocorre aumento da formação de nitrosaminas depois que o produto é aberto.		
Octinoxato ou metoxicinamat o de octila (OMC)	• é um filtro UVB, aprovado mundialmente que pode ser absorvido rapidamente pela pele. • desregulador endócrino que imita o estrogênio e pode diminuir a produção de hormônios tireoideanos • octinoxato aumenta a proliferação celular em células que crescem em resposta à exposição ao estrogênio (fator de risco para desenvolvimento e progressão do câncer de mama) • diminuição da contagem de espermatozoides em homens	• Produtos para coloração de cabelo e xampus • Protetor solar • Batom • Esmalte • Cremes para a pele	• Octinoxate • Methoxycinnamate (OMC), • Parsol • Parsol MCX • Parsol MOX • Escalol • 2-ethylhexyl p-methoxycinnamate	• Bebês e crianças • Adolescentes • Mulheres • Gestantes

p-fenilenodiamina (PPD)	• Amina aromática encontrada em tinturas de cabelo permanentes, onde reage com o peróxido de hidrogênio para fixar a cor • 5º alérgeno cutâneo mais comum • Possível carcinógeno: a reação da PPD com o peróxido de hidrogênio leva à formação de uma substância chamada base de Bandrowski, que demonstrou ser fortemente mutagênica e possivelmente cancerígena	• Tintura de cabelo • Revelador fotográfico	• P-phenylenediamine • Para-phenylenediamine • 4-aminoaniline • 1,4-benzenediamine • p-diaminobenzene • 1,4-diaminobenzene • 1,4-phenylene diamine	• Adolescentes • Exposição ocupacional
PABA	• Filtro UVB cujo uso decaiu ao longo dos anos devido a sua capacidade de causar dermatite de contato, fotossensibilidade e alteração de função tireoideana • Atualmente são utilizados seus derivados, Padimate-O, que tem ação antiestrogênica fraca e Et-PABA que inibe andrógenos e estrógenos • São banidos no Canadá e Europa	• Protetores solares	• PABA • OD-PABA • Padimate O • 4-aminobenzoic acid • Para-aminobenzoic acid • P-aminobenzoic acid • Et-PABA • 2-ethylhexyl ester	• Bebês e crianças • Adolescentes • Gestantes • Homens e mulheres • Exposição ocupacional

	Nos EUA, o FDA permite PABA até 15% e Padimato O até 8%		P-carboxyanilina	
Parabenos	- comuns em vários produtos cosméticos e de cuidados pessoais que contêm água, pois evitam o crescimento bacteriano - etilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, isopropilparabeno, metilparabeno e propilparabeno. - Metilparabeno e propilparabeno: mais comuns. - Cosmetic Ingredient Review recomenda limites de concentração para concentrações únicas (até 0,4%) e totais de parabenos (até 0,8%) em um único produto, porém essas recomendações não levam em consideração a exposição a parabenos de vários produtos por um único indivíduo, de modo que a aplicação repetida de um produto ou de vários produtos contendo parabenos pode significar uma exposição quase contínua.	- Xampus - Condicionadores - Loções - Produtos de limpeza e esfoliantes faciais e de banho	- Ethylparaben - Butylparaben - Methylparaben - Propylparaben - Isobutylparaben - Isopropylparaben - Outros ingredientes terminados em -paraben Obs.: procurar por produtos que tragam no rótulo: “sem parabenos”	gestantes

	• Os parabenos não são solúveis em água e podem penetrar na pele. • potenciais desreguladores endócrinos devido à sua capacidade de imitar o estrogênio • Nas células MCF-7 do câncer de mama humano, isopropil- e isobutil parabenos têm o maior potencial proliferativo e são cerca de 170.000 vezes menores que o estradiol • parabenos de “cadeia longa” (butilparabeno e suas formas alternativas, isobutilparabeno, isopropilparabeno e propilparabeno) têm a atividade estrogênica mais forte entre os parabenos utilizados em produtos de cuidados pessoais • propil e butil parabenos parecem reduzir a produção de espermatozóides e níveis de testosterona, metil e etil parabenos não afetam a produção de esperma. Estes efeitos parecem ser dependentes da dose			
Petrolato	• O petrolato, ou vaselina, é um derivado do petróleo	• Loções • cosméticos	• Petrolato/ Petrolatum	• Bebês e crianças • Adolescentes

	usado em produtos de higiene pessoal como agente hidratante. • Quando devidamente refinado (petrolato branco), não apresenta problemas de saúde conhecidos. • A refinação incompleta pode levar à contaminação com hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), com potencial carcinogênico conhecido.		• Vaselina/ Petroleum Jelly • Óleo de parafina/ Paraffin Oil • Óleo mineral/ Mineral Oil • Petrolato Branco/ White Petrolatum (refinado e Seguro para uso)	• Gestantes • Homens e mulheres • Exposição ocupacional
Fenoxietanol	conservante em produtos cosméticos estabilizante em perfumes e sabonetes. Pode causar reações que vão desde eczema/ urticária até reações anafiláticas potencialmente fatais. Géis de ultrassom com misturas de fenoxietanol e parabenos podem causar reações alérgicas mais graves do que o fenoxietanol sozinho A exposição oral de bebês ao fenoxietanol pode afetar gravemente a função do sistema nervoso	• Hidratante • Sombra • Base • Protetor solar • Condicionador • Rímel • Delineador • Xampu • Brilho labial • Corretivo • Creme para mãos • Tintura de cabelo • Spray de cabelo • Hidratante labial • Loção • Esmalte • Lenços umedecidos	• Phenoxyethanol • 2-Phenoxyethanol • Euxyl K® 400 (mistura de Phenoxyethanol e 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane) • PhE	• Bebês e crianças Obs.: o fenoxietanol é um conservante relativamente seguro em relação aos efeitos crônicos à saúde, seu uso é permitido em concentrações de até 1%

		• Loções e sabonetes para bebês • Sabonete (líquido e em barra) • Creme de barbear • Desodorante • Pasta de dentes • Fragrância • Ceras para depilação • Desinfetante para as mãos • Gel de ultrassom		
Ftalatos	• ligados à desregulação endócrina, à toxicidade para o desenvolvimento (feminização do feto masculino com diminuição da distância anogenital) e à reprodução (diminuição da motilidade dos espermatozoides levando à infertilidade), e ao câncer (DBP causa a proliferação de células tumorais de mama e torna os tratamentos antiestrogênio, como o tamoxifeno, menos eficazes contra tumores), • proibidos na União Europeia, mas permitidos nos produtos dos EUA.	• Cosméticos coloridos • Loções perfumadas • Sabonetes corporais e produtos para os cabelos • Esmalte e tratamento	• Phthalate • DEP • DBP • DEHP • Fragrance	• Gestantes • Adolescentes • Mulheres • Exposição ocupacional

	● Ftalato de dibutilo (DBP): utilizado em esmaltes de unha e listado pela UE como um composto desregulador endócrino. ● DEP: utilizado em produtos perfumados para ajudar o perfume a permanecer, raramente encontrado nos rótulos, porque é um constituinte do ingrediente “fragrância”. ● Di-2-etilhexilftalato (DEHP): encontrado na cola para cílios e utilizado em outros produtos de consumo			
Poliacrilamida	● usada como estabilizador e aglutinante em loções e outros produtos. Embora não seja uma preocupação em si, é composta por moléculas repetidas de acrilamida, que é um potencial agente cancerígeno já tendo sido associado a aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama, pâncreas, ovário e endométrio. ● Concentração regulamentada na EU, mas não nos EUA ● A exposição diária à acrilamida através de	● Hidratantes faciais ● Produtos antienvelhecimento ● Cosméticos coloridos ● Loções ● Produtos capilares ● Protetores solares	● Polyacrylamide ● Acrylamide ● Polyacrylate ● Polyquaternium ● Acrylate	● Gestantes ● Adolescentes ● Homens e mulheres ● Exposição ocupacional

	cosméticos pode exceder a quantidade que resultaria do fumo de um maço de cigarros por dia (0,95 vs 0,67 microgramas/kg de peso corporal por dia). As doses de referência para exposição à acrilamida são fixadas em uma faixa de 0,83-1,7 µg/kg de peso corporal por dia			
Politetrafluoretileno (PTFE ou Teflon®)	- PTFE é um composto fluorado, altamente estável, muito utilizado em cosméticos devido ao acabamento suave que proporciona - Pode haver potencial contaminação do PTFE com ácido perfluorooctonóico (PFOA), que está associado a aumento do risco de câncer de mama; toxicidade reprodutiva, desregulação endócrina (tireoide, testosterona e estrógeno, cortisol), bioacumulação e persistência ambiental (já foi encontrado nas calotas polares)	- Base - Pó compacto ou solto - Bronzeador - Blush - Sombra - Rímel - Gel de barbear - Brilho labial - Loção antienvelhecimento	- Polytetrafluoroethylene (PTFE) - Polyperfluoromethylisopropyl Ether - DEA-C8-18 Perfluoroalkylethyl Phosphate - Teflon	- Bebês e crianças - Adolescentes - Gestantes
Conservantes	Parabenos: em concentrações suficientes, os parabenos podem induzir	- Fragrância - Batom - Xampus	Formaldehído	- Bebês e crianças - Gestantes

	proliferação das células MCF-7 do câncer de mama; são potenciais desreguladores endócrinos devido à sua capacidade de imitar o estrogênio. Formaldeído e liberadores de formaldeído (FRPs): DMDM hidantoína, Diazolidinil ureia, Imidazolidinil ureia (antimicrobiano), Quaternium-15 (o mais sensibilizante dos FRPs), Bronopol (2-Bromo-2-Nitropropane, potencial desregulador endócrino) Isotiazolinonas: Methylisothiazolinone (MIT), Methylchlorisothiazolinones (CMIT/MCI) - dermatite de contato Benzoato de benzila (Benzyl benzoate): pode causar dermatite de contato, irritação no couro cabeludo e genitais. Álcool benzílico (Benzyl Alcohol): conservante, solvente; pode causar urticária de contato principalmente na exposição ocupacional Cloreto de benzalcônio (Benzalkonium Chloride): asma ocupacional, irritante para pele, olhos e trato respiratório Ácido cítrico (Citric Acid): exposição breve pode causar irritação ocular, respiratória e	• Condicionadores • Loções • Hidratante • Produtos de limpeza facial • Esmalte • Cola de unhas • Gel de cabelo • Produtos para alisar o cabelo • Xampu para bebê • Produtos de higiene corporal • Cosméticos coloridos • Produtos antienvelhecimento. Obs.: evitar produtos com parabenos, formaldeído e liberadores de formaldeído; evitar outros ingredientes em caso de alergia conhecida.	• DMDM hydantoin • Quaternium-15 • Imidazolidinyl urea • Diazolidinyl urea • Polyoxymethylene urea • Sodium hydroxymethylglycinate • 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (bromopol) e glyoxal • Ethylparaben • Butylparaben • Methylparaben • Propylparaben • Isobutylparaben • Isopropylparaben • Outros ingredientes terminados em -paraben • Benzylate • Benzoic acid • Benzyl ester • Methylisothiazolinone (MIT): 2-	• Exposição ocupacional
--	--	---	--	---

	cutânea; exposição prolongada (ocupacional) pode causar erosão dentária Ácido deidroacético (Dehydroacetic Acid): efeito deletério descrito em animais Óleos essenciais (Essential Oils): podem conter pulegona e metileugenol (<i>eugenyl methyl ether</i>), que são possíveis carcinógenos humanos e atuam como desreguladores endócrinos Extrato de semente de tornaja (Grapefruit Seed Extract, GSE): por si só não é preocupante, mas frequentemente vem misturado a conservantes deletérios, como metilparabeno, cloreto de benzetônio e triclosan Ácido láctico (Lactic Acid): pode causar irritação para pele e mucosas Ácido levulínico (Levulinic Acid): pode causar irritação para pele e mucosas Fenoxietanol (Phenoxyethanol): alérgeno cutâneo (eczema, urticária até anafilaxia) Sorbato de potássio (Potassium Sorbate): irritação pele e mucosas Di-hidroacetato de sódio (Sodium Dehydroacetate,		methyl-4-isothiazoline-3-one, Neolone 950 preservative, MI, OriStar MIT e Microcare MT. ● Methylchloroisothiazolinon e (CMIT): 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one e MCI. Phenoxyethanol, 2-Phenoxyethanol, Euxyl K® 400 (mistura de Phenoxyethanol e 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane), PhE. Triclosan (TSC) e triclocarban (TCC). Verificar também: benzyl alcohol, benzalkonium chloride, citric acid,	
--	---	--	--	--

	DHA-S): efeito deletério em animais Metabissulfito de sódio (Sodium Metabisulfite, SMB): pode desencadear asma quando inalado e dermatite de contato (exposição ocupacional) Ácido sórbico (Sorbic acid): irritação cutânea (dermatite e urticária de contato) Triclocarban: potencial desregulador endócrino que pode causar aumento da testosterona. Também é irritante para pele e mucosas. Triclosan (TSC): desregulador endócrino (função tireoideana); pode induzir resistência bacteriana tanto a antibióticos quanto a produtos antibacterianos Vitamina E (tocoferol): suplementação em homens saudáveis pode aumentar risco de câncer de próstata Piritiona de zinco (Zinc Pyrithione, Zpt): deletério em animais Outros conservantes: anisic acid, salicylic acid, chlorphenism, stearalkonium chloride, sodium salicylate, chlorhexidine digluconate, polyaminopropyl biguanide, neem oil		dehydroacetic acid, essential oils, grapefruit seed extract, lactic acid, levulinic acid, potassium sorbate, sodium dehydroacetate, sodium metabisulfite, sodium salicylate, sorbic acid, vitamin E, zinc pyrithione.	
--	--	--	--	--

Quaternium-15	• alérgeno para a pele e irritação ocular • como conservante, é um liberador de formaldeído	• Condicionadores de cabelo • Produtos para penteados • Cremes • Loções • Produtos de limpeza • Produtos de barbear • colírios • Produtos de limpeza	• Benzalkonium chloride • Benzethonium chloride • Quaternium-15 • Centrimonium bromide • Polyquaternium – seguido por um número (por exemplo, polyquaternium-7).	• Exposição ocupacional
Resorcinol	• Poucas reações ocorrem em concentração abaixo de 2%, mas concentrações mais altas levam a um maior número de reações: irritação de pele e mucosas, potencial desregulador endócrino sobre a função tireoideana (efeito dose-dependente interrogado) • Nas tinturas de cabelo, atua como revelador de cor e geralmente encontra-se em concentrações que variam entre 1,25% e 5% • Em cosméticos, sua concentração é de até 2%	• Mais comum em tinturas de cabelo • Também em xampus/loções capilares • Peelings e em produtos utilizados no tratamento de acne e outros problemas dermatológicos	• Resorcinol • 1,3-benzenediol • Resorcin • 1,3-dihydroxybenzene(m-hydroxybenzene, m-dihydroxyphenol)	• Adolescentes • Exposição ocupacional
Retinol	• A vitamina A natural e seus derivados são importantes na reprodução e	• Cremes antienvelhecimento • Hidratantes	• Retinol • Vitamin A • Retinyl acetate	• Bebês e crianças • Adolescentes • Gestantes

	desenvolvimento humano e na manutenção de uma boa visão e de uma pele saudável e podem ser obtidos através de uma dieta saudável • O ácido retinóico é a forma biológica mais ativa de vitamina A e o palmitato de retinila é a principal forma de armazenamento de vitamina A na pele. • Em cosméticos, o retinol natural e sintético e os derivados do retinol são usados como agentes antiacne e em uma variedade de hidratantes, loções e cremes antienvelhecimento. • Doses diárias acima de 10000 UI podem ser tóxicas para o desenvolvimento (na gravidez, recomenda-se 8000UI/dia) • O uso de derivados de retinol na prevenção do câncer de pele tem sido questionado. Estudos em animais revelaram que a inclusão destes compostos no creme aumentou o número de tumores e diminuiu o tempo de aparecimento do tumor em comparação	• Maquiagens	• Retinyl palmitate • All-trans retinoic acid • Tretinoin	• Homens e mulheres • Exposição ocupacional
--	--	--	---	--

	com animais que receberam apenas o creme transportador, com e sem luz solar sintética.			
Copolímero de acrilato e estireno	• Utilizado em cosméticos para dar cor e é uma das substâncias que podem estar presentes em fragrâncias • O copolímero de acrilato e estireno é considerado seguro porque há uma baixa probabilidade de absorção do composto completo. No entanto, a possível contaminação com estireno (cancerígeno) é uma preocupação.	• esmaltes de unhas • Protetor solar (FPS maior que 30) • Hidratante protetor solar • Sabonete líquido/limpador corporal • Xampu • Delineador	• Styrene/acrylates copolymer • Styrene butadiene copolymer • Polystyrene • Styrene copolymer • Styrene resin • Ethylbenzene • Vinylbenzene Obs.: seu uso em cosméticos é considerado seguro	• Bebês e crianças • Adolescentes • Gestantes • Homens e mulheres • Exposição ocupacional
Almíscares sintéticos	• Utilizado em fragrâncias, portanto pode não estar descrito no rótulo • Cetona de almíscar, galaxolida e tonalida: alteram a atividade do estrogênio; tonalida e galaxolida inibem a ligação de andrógeno e progesterona aos seus receptores. • cetona de almíscar, o xileno de almíscar e a tonalida: aumentaram o	• Perfumes • Colônias • Sabonete perfumado, sabonete líquido • sprays, loções, produtos para o cabelo, • detergentes • amaciantes	• Fragrance • Musk ketone • Musk xylene • Galaxolide • Tonalide	• Adolescentes • Gestantes • Mulheres

	crescimento e a multiplicação de células de câncer de mama MCF-7 responsivas ao estrogênio.			
Talco	• O problema está na sua contaminação pelo amianto, carcinógeno humano • O talco cosmético aplicado na região pélvica, entra no corpo e pode atingir órgãos distantes, o que justificaria o aumento de risco de câncer de endométrio na pós-menopausa, câncer de ovário e mesotelioma	• Talco • Produtos para corpo e banho • Loções • Produtos de higiene feminina • Sombra • Base • Batom • Desodorantes • Máscaras Obs.: evitar uso de produtos que contenham talco ou certificar-se que este é livre de amianto	• Talcum powder • Cosmetic talc	• Bebês e crianças • Exposição ocupacional
Dióxido de titânio (TiO₂)	• Utilizado em produtos cosméticos como filtro UV ou agente clareador • Exposição percutânea em loções e cremes, mesmo na forma de nanopartículas não oferece problemas à saúde • Partículas ultrafinas de TiO₂ (<100nm) podem atingir os alvéolos pulmonares e causar inflamação e mutações	• Protetor solar • Pós soltos e compactos Obs.: TiO₂ é um protetor solar muito eficaz em cremes e loções e é uma das opções mais seguras disponíveis. Deve-se evitá-lo apenas em protetores solares em aerossol (spray)	• Titanium dioxide • TiO₂ • Pigment grade • Titanium dioxide	• Bebês e crianças • Adolescentes • Gestantes • Homens e mulheres • Exposição ocupacional

	• Cosméticos: partículas de TiO_2 aglomeradas não atingiriam os alvéolos; maior dispersão da luz entre 200-300nm			
Tolueno	• Utilizado em esmaltes e tintura de cabelo para dar cor e acabamento • exposição diária baixa a moderada no local de trabalho pode causar cansaço temporário, confusão, fraqueza, náusea e perda de memória	• Esmalte • Tratamento de unhas • Tinturas de cabelo	• Toluene	• Adolescentes • Gestantes • Exposição ocupacional Obs.: 1. Procure marcas e formulações de esmaltes menos tóxicas. 2. Habitue-se a levar seu próprio esmalte (mais seguro) para o salão. 3. Limite o uso de esmaltes, especialmente por crianças. 4. Experimente polir as unhas em vez de esmaltá-las. 5. Gestantes devem aplicar e remover o esmalte em área bem ventilada. 6. Trabalhadores de salões de beleza devem usar máscaras faciais ao

				trabalhar com esmaltes que contenham tolueno e, se possível, devem trabalhar apenas com esmaltes que não contenham tolueno. 7. Procure por esmaltes que sejam: 3-free (sem tolueno, DBP, formaldeído), 4-free (3free + cânfora), 5-free (4free + liberadores de formaldeído), 7-free (5free + petrolatos e conservantes)
Triclosan	• Triclosan e triclocarban são agentes antimicrobianos comumente encontrados em muitos sabões e detergentes. • vários estudos descobriram microrganismos resistentes ao triclosan, e há evidências crescentes que ligam o uso do triclosan à resistência bacteriana tanto a	• Sabonetes e detergentes antibacterianos • Pastas de dente e produtos para clareamento dental • Antitranspirantes/ desodorantes • Produtos de barbear • Cremes • Cosméticos coloridos.	• Triclosan (TSC) • Triclocarban (TCC)	• Bebês e crianças • Adolescentes • Gestantes

	antibióticos como a produtos antibacterianos.			
	• Desregulador endócrino (afeta função tireoideana)			

Tabela 25. principais ingredientes e contaminantes a serem evitados e os tipos de produtos em que são encontrados.

A IARC consolida as evidências científicas e classifica os produtos químicos que analisa em cinco níveis:

- Grupo 1: Cancerígeno para humanos
- Grupo 2A: Provavelmente cancerígeno para humanos
- Grupo 2B: Possivelmente cancerígeno para humanos
- Grupo 3: Não classificáveis quanto à sua carcinogenicidade para humanos
- Grupo 4: Provavelmente não cancerígeno para humanos.

Dos 113 agentes listados pela IARC como conhecidos carcinógenos humanos (Grupos 1), pelo menos 11 foram ou são atualmente usados em produtos de cuidados pessoais: formaldeído, fenacetina, alcatrão de carvão, benzeno, óleos minerais não tratados ou levemente tratados, metilenoglicol, óxido de etileno, cromo, cádmio e seus compostos, arsênico e sílica cristalina ou quartzo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Breast cancer prevention partners. Disponível em: <https://www.bcpp.org/our-work/personal-care-products/>
2. IARC Monographs. Agents classified by the IARC Monographs. Vol. 1-123, Disponível online: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/ClassificationsAlphaOrder.pdf>
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC mission. Disponível online: <https://www.iarc.who.int/about-iarc-mission/>
4. International Agency for Research on Cancer. Agents classified by the IARC monographs, volumes 1-135. Disponível online: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>
5. Safecosmetics.org. Disponível em: <https://www.safecosmetics.org/chemicals/>

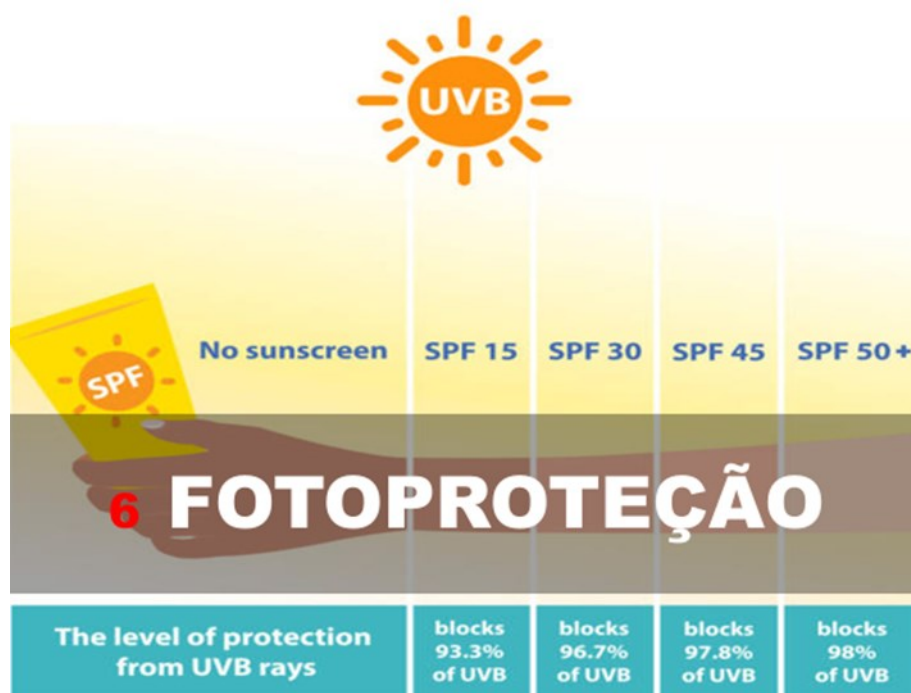


Imagem adaptado de: www.istock.com

6 FOTOPROTEÇÃO

A pele é uma barreira importante que protege o corpo humano do estresse ambiental. A exposição solar direta é um dos fatores mais agressivos para a pele humana, devido a sua energia e capacidade de geração de radicais livres. A radiação solar na superfície do nosso planeta compreende uma ampla gama de radiação eletromagnética (figura 1), incluindo a radiação ultravioleta (RUV, faixa aproximada de comprimento de onda de 180 a 380nm), luz visível (LV, aproximadamente de 380 a 800nm) e radiação infravermelha (IR, faixa de 1 a 3µm aproximadamente). Entre os comprimentos de onda que atingem a superfície da Terra, a radiação UV é a mais energética e potencialmente prejudicial. A camada de ozônio da estratosfera filtra a radiação ultravioleta C (UVC), a mais prejudicial para o ser humano, mas permite a passagem das radiações ultravioleta A (UVA) e B (UVB). Cabe à melanina da pele impedir ação direta dos raios UV no DNA das células epidérmicas. (SOLANO, 2020)

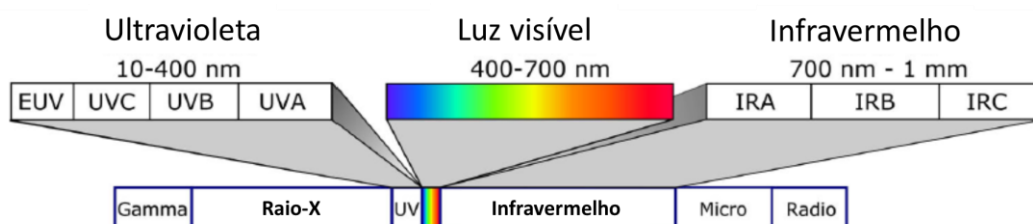


Figura 16. Espectro da radiação eletromagnética (REM): radiação UV, LV e IR são radiações óticas. A LV pode ser dividida em cores: azul violeta (400-500nm), verde (500-565nm), laranja (590-625nm) ou vermelha (625-700nm). A radiação UV também é separada em espectros: UVA (320-400nm), UVB (290-320nm), UVC (200-290nm) e extremo (EUV; 10-120nm). O IR pode ser subdividido em comprimentos de onda IRA (IR próximo; 700-1440nm), IRB (IR médio; 1440-3000nm) e IRC (IR distante; 3000nm-1mm). Os limites espectrais não são discretos e há uma sobreposição de efeitos biológicos entre formas adjacentes de REM. - adaptado de: Austin E, Geisler AN, Nguyen J, Kohli I, Hamzavi I, Lim HW, Jagdeo J. Visible light. Part I: Properties and cutaneous effects of visible light. J Am Acad Dermatol. 2021 May;84(5):1219-1231.

A quantidade de melanina na pele depende do fototipo: quanto maior o fototipo, mais facilmente a pele se bronzeia, menos se queima e, portanto, maior é a capacidade de produção de melanina. Os fototipos variam de I a VI e devem ser avaliados de acordo com a reação da pele desprotegida à exposição solar, sendo a pele fototipo I aquela que sempre queima e nunca bronzeia e a pele fototipo VI, a que nunca queima e sempre bronzeia. (PASSERON, 2021), vide figura 2 para a classificação por completo.

Fototipo de Fitzpatrick	Descrição	Ângulo de tipologia individual (ITA)	Cor da pele (classificação ITA)	Proteção UVB (FPS)	Proteção UVA (FP-UVA)	Proteção contra luz visível de alta energia (FP-LV)
I	Sempre queima, nunca bronzeia	$ITA^\circ > 55^\circ$	Muito clara	FPS50+	FP-UVA +++ ($>1/3$ FPS rótulo)	
II	Queima facilmente, bronzeia pouco	$41^\circ < ITA^\circ < 55^\circ$	Clara			
III	Às vezes queima, sempre bronzeia	$28^\circ < ITA^\circ < 41^\circ$	Média			
IV	Raramente queima, bronzeia com facilidade	$10^\circ < ITA^\circ < 28^\circ$	Morena clara			
V	Raramente queima, bronzeia com facilidade; pigmentação moderada	$-30^\circ < ITA^\circ < 10^\circ$	Morena escura			
VI	Raramente queima, bronzeia de forma rápida e intensa; altamente pigmentada	$ITA^\circ < -30^\circ$	Negra	FPS30+	FP-UVA +++ ($>2/3$ FPS rótulo)	FP-LV +++

Tabela 26. Perfis de absorção de filtros solares adequados aos diferentes fototipos de pele. A figura representa o perfil de absorção do filtro solar recomendado para indivíduos saudáveis para a prevenção de câncer de pele e fotoenvelhecimento. A latitude onde o indivíduo vive também deve ser considerada. Indivíduos com doenças de pele (como fotodermatoses ou desordens pigmentares) devem seguir recomendações específicas. ITA= ângulo de tipologia individual; FPS= proteção solar; FP-UVA= fator de proteção UVA; FP-LV= fator de proteção contra luz visível. - adaptado de: Passeron T, Lim HW, Goh CL, Kang HY, Ly F, Morita A, Ocampo Candiani J, Puig S, Schalka S, Wei L, Dréno B, Krutmann J. Photoprotection according to skin phototype and dermatoses: practical recommendations from an expert panel. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jul;35(7):1460-1469.

A melanina atua como um agente absorvedor de radiação UV e funciona como um escudo que impede a ação direta dos raios UV sobre o DNA das células epidérmicas (figura 3). Além disso, a melanina elimina indiretamente espécies reativas de oxigênio (EROs) formadas durante o estresse oxidativo induzido pelos raios UV na pele. Na maioria dos indivíduos, contudo, a melanina endógena não é suficiente para proteção total, especialmente no verão. Assim, moléculas fotoprotetoras devem ser adicionadas aos filtros solares comerciais e devem ser capazes de absorver a radiação UV para complementar a fotoproteção intrínseca do pigmento natural cutâneo. (AUSTIN,2021; GEISLER, 2021)

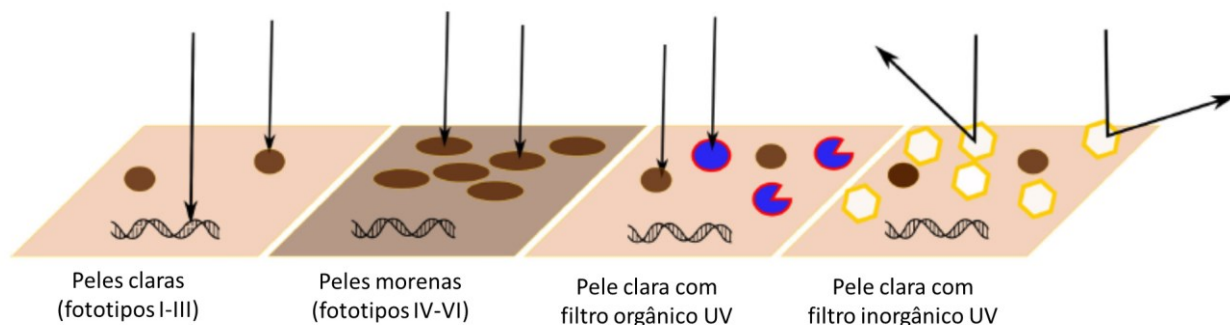


Figura 17. Mecanismo de ação dos filtros UV orgânicos e inorgânicos: conforme o diâmetro do filtro inorgânico diminui, ele passa a absorver UV- adaptado de: Geisler AN, Austin E, Nguyen J, Hamzavi I, Jagdeo J, Lim HW. Visible light. Part II: Photoprotection against visible and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol.* 2021 May;84(5):1233-1244.

Indivíduos de pele clara devem estar particularmente atentos à proteção contra o ultravioleta B, pois há alto risco de queimaduras solares com danos ao DNA celular e aumento do risco de câncer de pele. Por outro lado, indivíduos que têm a pele mais escura apesar de serem naturalmente mais protegidos contra a ação do UVB, são mais propensos à hiperpigmentação induzida pela luz visível e UVA. Desta forma, a proteção contra UVA, LV e infravermelho pode ser útil para todos os fototipos de pele, já que esses comprimentos de onda têm ação

profunda na pele e são responsáveis pelo fotoenvelhecimento por destruição das fibras de colágeno e elastina (por UVA), hiperpigmentação e manchas (por UVB) principalmente naqueles pacientes que se bronzeiam com mais facilidade e danos ao DNA celular (por UVA) com aumento do risco futuro de desenvolvimento de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas. (PASSERON, 2021; SCHALKA, 2014)

Em relação à fotoproteção propriamente dita, medidas gerais englobam buscar sombra quando ao ar livre, além do uso de roupas, chapéus e óculos escuros, além do uso do protetor solar (figuras 4 e 5). Em relação à quantidade ideal a ser aplicada, recomenda-se que, para obter o fator de proteção descrito na embalagem, sejam aplicados $2\text{g}/\text{cm}^2$, quantidade que corresponde às condições de ensaio do fator de proteção solar (FPS). De maneira prática, recomenda-se a aplicação da regra da colher de chá (uma colher de chá de protetor solar para rosto e pescoço; uma colher para cada braço, duas colheres para a parte anterior do tronco, duas para o dorso e duas para cada perna) ou reaplicação dentro de uma hora (figura 6). (PASSERON, 2021; SCHALKA, 2014; ISEDEH, 2013)

Classificação dos protetores solares, segundo RDC 30/2012 da ANVISA				
INDICAÇÕES ADICIONAIS NÃO OBRIGATÓRIAS NA EMBALAGEM	CATEGORIA INDICADA NO RÓTULO (DCP)	FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR MEDIDO (FPS)	FATOR MÍNIMO DE PROTEÇÃO UVA (FP-UVA)	COMPRIMENTO DE ONDA CRÍTICO
Pele pouco sensível a queimadura solar	Baixa proteção	6-14,9	1/3 do FPS indicado na rotulagem	370nm
Pele moderadamente sensível a queimadura solar	Média proteção	15-29,9		
Pele muito sensível a queimadura solar	Alta proteção	30-50		
Pele extremamente sensível a queimadura solar	Muito alta proteção	Maior que 50 e menor que 100		

Figura 18. Classificação dos protetores solares. Adaptado de: Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, Ayres EL, Addor FA, Miot HA, Ponzio H, Duarte I, Neffá J, Cunha JA, Boza JC, Samorano Lde P, Corrêa Mde P, Maia M, Nasser N, Leite OM, Lopes OS, Oliveira PD, Meyer RL, Cestari T, Reis VM, Rego VR; Brazilian Society of Dermatology. Brazilian consensus on photoprotection. An Bras Dermatol. 2014 Nov-Dec;89(6 Suppl 1):1-74. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143971. PMID: 25761256; PMCID: PMC4365470.

O ÍNDICE UV		O QUE FAZER
EXTREMO		Há necessidade de proteção intensa. Evite se expor ao sol nas horas próximas ao meio-dia. Camiseta, filtro solar, óculos escuros e chapéu são extremamente necessários
MUITO ALTO		
		
		
ALTO		Há necessidade de proteção. Vista uma camiseta, aplique o filtro solar e coloque um chapéu.
		
MODERADO		
		
		Não há necessidade de proteção. Mas procure uma sombra nas horas próximas ao meio-dia.
BAIXO		
		

Figura 19. Medidas de proteção de acordo com o índice UV. Retirado de: Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, Ayres EL, Addor FA, Miot HA, Ponzio H, Duarte I, Neffá J, Cunha JA, Boza JC, Samorano Lde P, Corrêa Mde P, Maia M, Nasser N, Leite OM, Lopes OS, Oliveira PD, Meyer RL, Cestari T, Reis VM, Rego VR; Brazilian Society of Dermatology. Brazilian consensus on photoprotection. An Bras Dermatol. 2014 Nov-Dec;89(6 Suppl 1):1-74. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143971. PMID: 25761256; PMCID: PMC4365470.

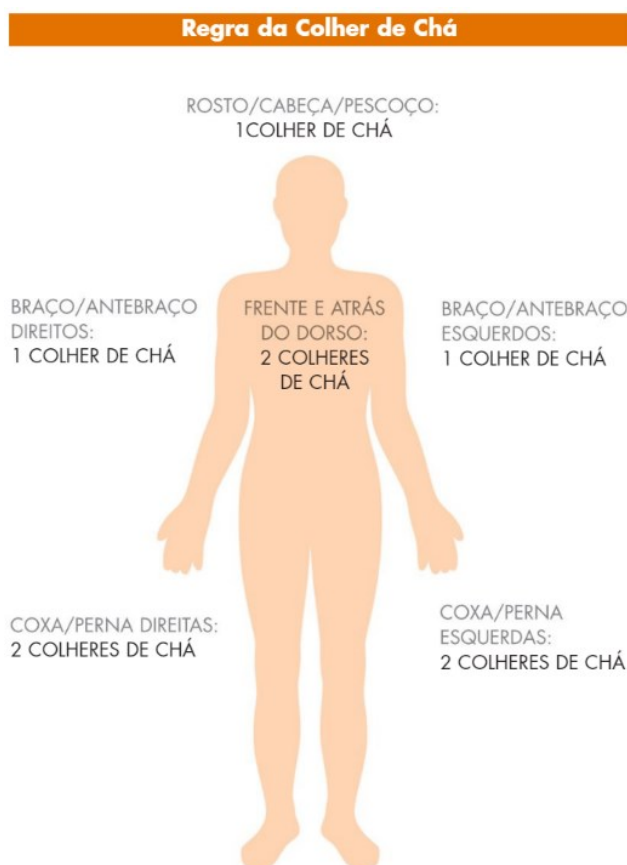


Figura 20. Regra da colher de chá para aplicação do protetor solar. Adaptado de: Isedeh P, Osterwalder U, Lim HW. Teaspoon rule revisited: proper amount of sunscreen application. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013 Feb;29(1):55-6. doi: 10.1111/phpp.12017. PMID: 23281699.

Uma preocupação mais recente no tocante ao uso regular de protetor solar, é a relação entre exposição solar e vitamina D. As fontes de vitamina D são: a exposição solar, a dieta e a suplementação (tabela 7). Contudo, as fontes de vitamina D alimentares são escassas e os seres humanos dependem principalmente da produção cutânea catalisada pelos raios UVB solares (figura 8). Embora seja denominada vitamina, conceitualmente se trata de um pré-hormônio, importante na regulação do equilíbrio de cálcio e do metabolismo ósseo. A vitamina D é essencial em funções relacionadas ao metabolismo ósseo, porém parece também estar envolvida no desenvolvimento de diversas doenças. Assim, em crianças, a deficiência de vitamina D leva ao retardo do crescimento e ao raquitismo. Em adultos, a hipovitaminose D leva à osteomalácia, ao hiperparatiróidismo secundário e, conseqüentemente, ao aumento da reabsorção óssea, favorecendo a perda de massa óssea e o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose. Fraqueza muscular também pode ocorrer,

o que contribui para elevar ainda mais o risco de quedas e de fraturas ósseas em pacientes com baixa massa óssea. (MAEDA, 2014)

Alimento	Porção	Conteúdo de vitamina D por porção
Salmão selvagem	100 g	– 600-1.000 UI de vitamina D ₃
Salmão de criação	100 g	– 100-250 UI de vitamina D ₃
Sardinha em conserva	100 g	– 300 UI de vitamina D ₃
Cavala em conserva	100 g	– 250 UI de vitamina D ₃
Atum em conserva	100 g	– 230 UI de vitamina D ₃
Óleo de fígado de bacalhau	5 mL	– 400-1.000 UI de vitamina D ₃
Gema de ovo	1 unidade	– 20 UI de vitamina D ₃
Cogumelos frescos	100 g	– 100 UI de vitamina D ₂
Cogumelos secos ao sol	100 g	– 1.600 UI de vitamina D ₂

Tabela 27. Fontes alimentares de vitamina D. Adaptado de: Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, Lazaretti-Castro M; Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM). Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014 Jul;58(5):411-33. English, Portuguese. doi: 10.1590/0004-2730000003388. PMID: 25166032.

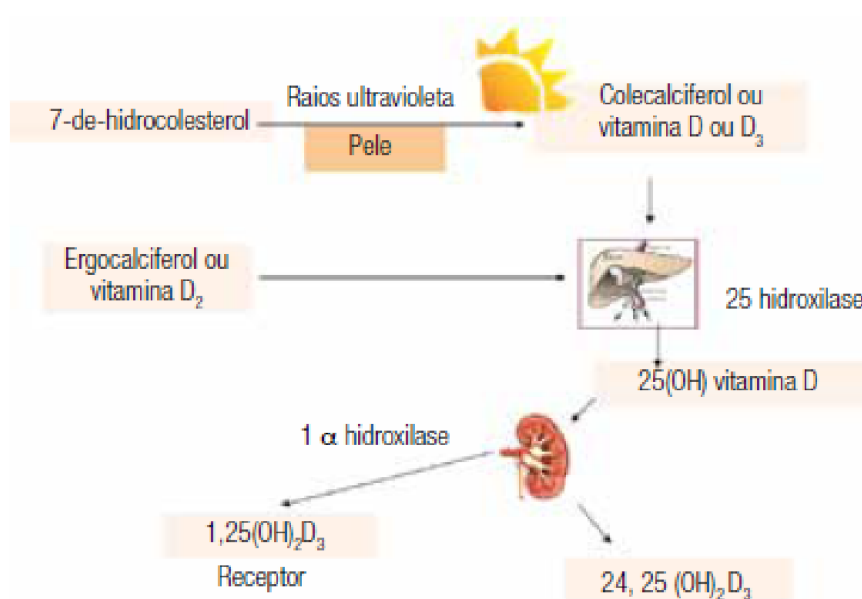


Figura 21. Fotobiossíntese da vitamina D. Adaptado de: Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, Lazaretti-Castro M; Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM). Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014 Jul;58(5):411-33. English, Portuguese. doi: 10.1590/0004-2730000003388. PMID: 25166032.

De Paula Corrêa et al avaliou o índice UV na cidade de São Paulo durante três anos, inclusive nos dias chuvosos e nublados, e observou que a exposição não intencional ao ambiente externo, por dez minutos diários, com apenas mãos e face descobertos, seria suficiente para a produção adequada de vitamina D numa pessoa com fototipo II. (de PAULA CORRÊA, 2010)

Em relação ao risco de desenvolvimento de câncer de pele melanoma (MSC) e câncer de pele não melanoma (NMSC), exposição solar e síntese de vitamina D, observou-se uma associação direta entre maiores índices de mortalidade e incidência de NMSC e radiação UVB (avaliação realizada em cidades com maiores latitudes), indicando que estes tipos de câncer não dependem dos níveis de vitamina D e cálcio. Por outro lado, a incidência de MSC parece aumentar com menores níveis de vitamina D e cálcio. (RIVAS, 2017)

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia (SBEM) não recomenda a avaliação dos níveis de vitamina D (25OHD) para a população geral, somente para aqueles indivíduos com risco de hipovitaminose ou aqueles que tenham alguma situação clínica relevante. Enquadram-se nesse contexto: pacientes com quadro de raquitismo ou osteomalácia, portadores de osteoporose, idosos com história de quedas e fraturas, obesos, grávidas e lactentes, pacientes com síndromes de má-absorção (fibrose cística, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, cirurgia bariátrica), insuficiência renal ou hepática, hiperparatireoidismo, medicações que interfiram no metabolismo da vitamina D (anticonvulsivantes, glicocorticoides, antifúngicos, antirretrovirais, colestiramina, orlistat), doenças granulomatosas e linfomas, condições que limitem a exposição solar, como indivíduos em regime de fotoproteção (câncer de pele, lúpus, fotodermatoses, transplantados) e usuários de vestimentas religiosas. A avaliação também é indicada em casos suspeitos de intoxicação por vitamina D. (MAEDA, 2014)

Em relação à fotoproteção em pacientes oncológicos, não há nenhuma recomendação específica da Sociedade Brasileira de Dermatologia, contudo muitos destes pacientes, ao longo de seu tratamento, utilizam tratamentos que podem sensibilizar a pele (como a radioterapia, hormonioterapia e imunossupressores) ou mesmo com potencial interação com a radiação UV, aumentando o risco de fotodermatoses. Desta forma, de acordo com a SBD, pacientes com pele sensível devem procurar fotoprotetores que apresentem no rótulo a inscrição “indicado para pele sensível”, pois estes são submetidos a testes de segurança

segundo exigência da ANVISA (figura 9). Protetores com fragrância também devem ser evitados, pois este é o principal agente etiológico das dermatites de contato a fotoprotetor. Os princípios ativos específicos que conferem proteção solar raramente são sensibilizantes, sendo que dentre os filtros orgânicos, os que têm maior potencial de alergenicidade são: benzofenona, cinamatos, octotrileno e o ácido para-aminobenzóico (PABA). Os filtros inorgânicos raramente são alergênicos (tabela 10). (PASSERON, 2021; GEISLER, 2021; SCHALKA, 2014; ADDOR, 2022)



Figura 22. Características para indicação dos filtros solares. Adaptado de: Addor FAS, Barcaui CB, Gomes EE, Lupi O, Marçon CR, Miot HA. Sunscreen lotions in the dermatological prescription: review of concepts and controversies. An Bras Dermatol. 2022 Mar-Apr;97(2):204-222. doi: 10.1016/j.abd.2021.05.012. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35039207; PMCID: PMC9073257.

Absorção UV	Pico de absorção (nm)	Tipo	Nome comercial usual	INCI	USAN (OTC)	Abreviação utilizada	Concentração máxima permitida		
							Mercosul	Europa	EUA/ Canadá
B		Orgânico		Octocrylene	Octocrylene	OCR	10	10	10
B		Orgânico		Ethylhexyl salicylate	Octisalate	EHS	5	5	5
B		Orgânico		Homosalate	Homosalate	HMS	15	10	15
B	341	Orgânico	Uvinul® T150	Ethylhexyl triazone		EHT	5	5	-
B		Orgânico	Eusolex® 232	Phenylbenzimidazole sulfonic acid	Ensulizole	PBSA	8	8	4
B		Orgânico		Ethylhexyl methoxycinnamate	Octinoxate	EHMC	10	10	7,5
B-All		Orgânico	Parsol® MCX	Benzophenone-3	Oxybenzone	BP-3	6	6	6
B-A	310-343	Orgânico	Tinosorb® S	Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine	Bemotrizinol	BEMT	10	10	-/6
B-A	303-341	Orgânico	Mexoryl® XL	Drometrizole trisiloxane	Silatrizole	DTS	15	15	-/15
B-A	305-360	Orgânico	Tinosorb® M	Methylene Bisbenzotriazolyl Tetramethylbutylphenol	Bisotrizole	MBBT	10	10	-/5
AI	357	Orgânico	Parsol® 1789	Butyl methoxydibenzoylmethane	Avobenzene	BMDM	5	5	3
AI	354	Orgânico	Uvinul® A+	Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate		DHHB	10	10	-
AI	345	Orgânico	Mexoryl® SX	Terephthalilydene dicamphor sulfonic acid	Emcamsule	TDSA	10	10	-/10
B-All			Mineral	Titanium dioxide	Titanium dioxide	TiO ₂	25	25	25
B-A			Mineral	Zinc oxide	Zinc oxide	ZnO			

Tabela 28. Principais filtros UV. Adaptado de: Addor FAS, Barcaui CB, Gomes EE, Lupi O, Marçon CR, Miot HA. Sunscreen lotions in the dermatological prescription: review of concepts and controversies. An Bras Dermatol. 2022 Mar-Apr;97(2):204-222. doi: 10.1016/j.abd.2021.05.012. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35039207; PMCID: PMC9073257.

Agente fotoprotetor	Fonte	Mecanismo	Utilização
<i>Polypodium leucotomus</i>	Samambaia tropical da família <i>Polypodiaceae</i>	• Neutralização de ânions superóxido, peróxidos lipídicos, radicais hidroxila; • Redução da expressão da cicloxigenase-2 (induzida pela exposição à radiação e	• Reduz a pigmentação persistente e retarda o bronzeamento • Aumenta a dose eritematosa mínima ao UVB • Inibe o desenvolvimento de erupção polimorfa à luz • Protege contra lesão retiniana

		envolvida em mutagênese) • Ativação do gene supressor do p53 • Diminuição de formação de dímeros ciclobutano pirimidina, células de queimadura solar e infiltrado inflamatório	induzida pela radiação e degeneração macular associada à idade
Nicotinamida	Forma ativa da vitamina B3 (niacina)	• Previne a depleção de ATP intracelular induzida pela radiação luminosa • Melhora o reparo do DNA • Protege contra o estresse foto-oxidativo e imunossupressão induzida pela radiação luminosa	• Quimioprevenção de queratoses actínicas e câncer de pele não melanoma
Afamelanotida	Análogo do hormônio estimulador alfa-melanocítico	• Estimula produção epidérmica de eumelanina sem dano celular induzido pela radiação luminosa • Eumelanina absorve a luz, reduzindo radicais livres e espécies reativas de oxigênio	• Fotoproteção em pacientes com protoporfiria eritropoietica e protoporfiria ligada ao X

Tabela 29. Fotoproteção oral. Adaptado de: Geisler AN, Austin E, Nguyen J, Hamzavi I, Jagdeo J, Lim HW. Visible light. Part II: Photoprotection against visible and ultraviolet light. J Am Acad Dermatol. 2021 May;84(5):1233-1244. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.074. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640513; PMCID: PMC8887048.

Conclui-se que o uso regular de protetor solar não compromete os níveis de vitamina D em indivíduos saudáveis. Contudo, em latitudes moderadas a altas, o uso regular de FPS pode teoricamente comprometer a produção de vitamina D e, portanto, pode ser necessária suplementação. Além disso, apesar da absorção percutânea de filtros solares orgânicos ter sido relatada, nenhum efeito colateral causado por uso de filtros solares foi documentado. E, por fim, vale lembrar que indivíduos com a pele mais escura tem uma quantidade maior de melanina nas camadas superiores da epiderme e também uma maior quantidade de eumelanina, o que torna o reparo do DNA mais eficiente. Assim, após exposição à radiação UVB, o dano ao DNA em indivíduos de pele mais escura é mais evidente nas camadas superiores da epiderme, enquanto em indivíduos de pele clara, esse dano se estende à camada basal da epiderme, onde estão as células tronco epidérmicas. (PASSERON, 2021; SCHALKA, 2014)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Addor FAS, Barcaui CB, Gomes EE, Lupi O, Marçon CR, Miot HA. Sunscreen lotions in the dermatological prescription: review of concepts and controversies. *An Bras Dermatol*. 2022 Mar-Apr;97(2):204-222. doi: 10.1016/j.abd.2021.05.012. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35039207; PMCID: PMC9073257.
2. Austin E, Geisler AN, Nguyen J, Kohli I, Hamzavi I, Lim HW, Jagdeo J. Visible light. Part I: Properties and cutaneous effects of visible light. *J Am Acad Dermatol*. 2021 May;84(5):1219-1231. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.048. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640508; PMCID: PMC8887026.
3. de Paula Corrêa M, Ceballos JC. Solar ultraviolet radiation measurements in one of the most populous cities of the world: aspects related to skin cancer cases and vitamin D

- availability. *Photochem Photobiol.* 2010 Mar-Apr;86(2):438-44. doi: 10.1111/j.1751-1097.2009.00659.x. Epub 2009 Nov 23. PMID: 19947968.
4. Geisler AN, Austin E, Nguyen J, Hamzavi I, Jagdeo J, Lim HW. Visible light. Part II: Photoprotection against visible and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol.* 2021 May;84(5):1233-1244. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.074. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640513; PMCID: PMC8887048.
 5. Isedeh P, Osterwalder U, Lim HW. Teaspoon rule revisited: proper amount of sunscreen application. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013 Feb;29(1):55-6. doi: 10.1111/phpp.12017. PMID: 23281699.
 6. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, Lazaretti-Castro M; Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM). Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Jul;58(5):411-33. English, Portuguese. doi: 10.1590/0004-2730000003388. PMID: 25166032.
 7. Passeron T, Lim HW, Goh CL, Kang HY, Ly F, Morita A, Ocampo Candiani J, Puig S, Schalka S, Wei L, Dréno B, Krutmann J. Photoprotection according to skin phototype and dermatoses: practical recommendations from an expert panel. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jul;35(7):1460-1469. doi: 10.1111/jdv.17242. Epub 2021 May 4. PMID: 33764577; PMCID: PMC8252523.
 8. Rivas M, Rojas E, Calaf GM, Barberán M, Liberman C, De Paula Correa M. Association between non-melanoma and melanoma skin cancer rates, vitamin D and latitude. *Oncol Lett.* 2017 May;13(5):3787-3792. doi: 10.3892/ol.2017.5898. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28521479; PMCID: PMC5431270.

9. Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, Ayres EL, Addor FA, Miot HA, Ponzio H, Duarte I, Neffá J, Cunha JA, Boza JC, Samorano Lde P, Corrêa Mde P, Maia M, Nasser N, Leite OM, Lopes OS, Oliveira PD, Meyer RL, Cestari T, Reis VM, Rego VR; Brazilian Society of Dermatology. Brazilian consensus on photoprotection. *An Bras Dermatol*. 2014 Nov-Dec;89(6 Suppl 1):1-74. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143971. PMID: 25761256; PMCID: PMC4365470.
10. Solano F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules*. 2020 Mar 27;25(7):1537. doi: 10.3390/molecules25071537. PMID: 32230973; PMCID: PMC7180973.



Adaptado de: www.istock.com

7 Dúvidas dermatológicas mais frequentes entre os pacientes

7.1 Meu cabelo vai cair? O que devo fazer? Quando voltar a crescer posso pintar e fazer procedimentos capilares?

Cabelos:

Sentir-se bem consigo mesmo durante o tratamento do câncer pode ser desafiador, especialmente por conta das mudanças físicas que acontecem no corpo. Uma dessas alterações pode ser a perda de cabelo como efeito colateral do tratamento. Ela ocorre quando o tratamento danifica as células que ajudam o cabelo a crescer e pode acontecer com alguns tipos de quimioterapia, terapia-alvo, radioterapia e transplante de medula óssea/células-tronco.

Como cada pessoa é diferente, é importante perguntar à equipe médica se o cabelo irá cair e se essa queda será gradual ou rápida e quando irá ocorrer. Na maioria das vezes, ela começa dentro de 1-3 semanas de tratamento e torna-se mais perceptível de 1 a 2 meses após

o início da terapia. O couro cabeludo pode ficar muito sensível à lavagem ou escovação. Mas o cabelo muitas vezes começa a crescer de volta antes mesmo do tratamento terminar.

É normal ficar chateado por perder o cabelo. Ajuda saber que o cabelo volta a crescer, e que existem medidas que podem tornar essa perda menos dolorosa.

A touca de resfriamento pode ser uma opção, mas é importante conversar sobre os prós e contras de sua utilização, já que alguns efeitos colaterais podem ocorrer como dor de cabeça, dor no couro cabeludo e desconforto no pescoço e ombros. Ainda existem algumas perguntas sem resposta sobre a segurança da hipotermia do couro cabeludo. Existe a preocupação de que o frio possa impedir que a quimioterapia alcance células cancerígenas perdidas à espreita no couro cabeludo. Alguns acreditam que o resfriamento do couro cabeludo pode proteger as células cancerosas lá e permitir que elas sobrevivam à quimioterapia e continuem crescendo. Mas em pessoas que usaram hipotermia no couro cabeludo, relatos de câncer no couro cabeludo têm sido raros. Contudo, mais estudos são necessários para responder a perguntas sobre segurança a longo prazo.

Além disso, o sucesso da hipotermia no couro cabeludo pode estar relacionado ao tipo de quimioterapia utilizada, à dosagem da quimioterapia e à forma como a pessoa tolera o frio. Algumas pesquisas também sugeriram que pessoas com uma camada de cabelo mais grossa podem ser mais propensas a perder cabelo do que aquelas com uma camada mais fina de cabelo. Isso pode ser porque o couro cabeludo não resfria o suficiente devido ao efeito isolante do cabelo.

Uma outra opção pode ser cortar o cabelo bem curtinho ou até mesmo raspá-lo totalmente, o que permite o uso de perucas ou turbantes. Caso o cabelo fique muito fino ou desapareça totalmente, é importante proteger adequadamente o couro cabeludo tanto do sol, quanto do frio e do calor. Ao ar livre, utilizar um protetor solar com FPS igual ou maior a 30, além de cobrir a cabeça com um chapéu, boné ou lenço tanto para protegê-la do sol quanto para aquecê-la no frio.

Quando o cabelo volta a crescer, é normal que ele seja mais frágil e quebradiço. O novo cabelo também pode ser mais crespo ou liso, mais grosso ou mais fino – ou até mesmo de uma nova cor. Geralmente essa mudança é passageira; com o tempo, muito provavelmente ele voltará a ser como era antes do tratamento.

Tecnicamente, para fazer um alisamento ou relaxamento, seriam necessários pelo menos 5cm de comprimento. Porém, na prática, recomenda-se que o cabelo esteja com pelo menos 10cm de comprimento e que esteja com boa qualidade para que qualquer tipo de processo químico seja realizado (alisamento, relaxamento, escova progressiva e afins). Isso porque esses processos utilizam químicas muito fortes que quebram e deformam a estrutura do fio de cabelo. Mesmo quando realizado com cuidado, o processo é agressivo aos cabelos e sobrecarrega demais os novos fios. Deve-se também evitar o uso excessivo de secador e chapinha, tranças e apliques que puxem demais o cabelo.

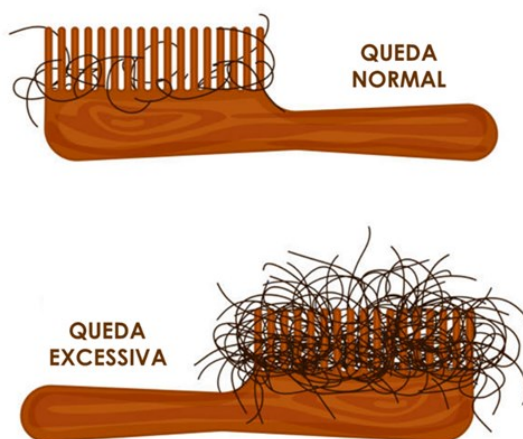
Com relação à coloração, o ideal é esperar até que o fio tenha pelo menos 5cm de comprimento e realizar um teste de sensibilidade na pele para evitar alergias e optar por tinturas com pigmentos naturais.

Seis passos para a cor segura:

Seu novo cabelo está pronto para colorir? Acompanhe a lista a seguir:

1. O crescimento do seu cabelo está estável, ou seja, não está mais caindo facilmente.
2. Seus fios de cabelo têm pelo menos 5cm de comprimento.
3. Seu cabelo está em boas condições o suficiente para colorir.
4. Seu couro cabeludo está saudável (não coça, não está sensível).
5. Você faz o teste de sensibilidade do fabricante da tintura.
6. Evite produtos com descolorante até que seus fios tenham pelo menos 10 centímetros de crescimento de boa qualidade.

Se o seu cabelo não atender aos pontos 1 a 5, é melhor esperar um pouco mais e optar por corantes temporários usados para camuflagem (sprays ou pós) que saem com água. Há pouco risco de reações alérgicas a corantes temporários, pois eles não contêm os ingredientes parafenilenodiamina (PPD) ou quaisquer ativadores, como o peróxido de hidrogênio (água oxigenada).



Ponto importante a ser citado é que dados estatísticos estimam que, nos Estados Unidos e na Europa, 50%–80% das mulheres e 10% dos homens com 40 anos ou mais tingem os cabelos. Socialmente, a cor e a forma do cabelo podem falar muito. E esse mercado é extremamente lucrativo: atualmente, o valor de mercado da indústria global de tinturas, alisantes e permanentes é de aproximadamente 30 bilhões de dólares, com previsão de alcançar cerca de 42 bilhões de dólares até 2025. (PARY, 2020)

Muito se discutiu acerca da toxicidade e possível correlação entre o uso desses produtos químicos capilares e aumento do risco de desenvolvimento de certos tipos de câncer, especialmente câncer de bexiga, mama e leucemia. Dados recentes têm mostrado que o uso de tinturas permanentes de cabelo, produtos para relaxamento e alisamento podem contribuir para o aumento do risco de cânceres relacionados a hormônios e tumores de mama com características mais agressivas.

Produtos capilares (e outros produtos de higiene pessoal) podem ser fontes ambientais de exposição a desreguladores endócrinos (DE) e compostos mutagênicos e/ou genotóxicos, que são suspeitos de contribuir para a carcinogênese mamária. Embora esses produtos sejam destinados a uso tópico, seus subprodutos químicos podem ganhar acesso sistêmico através da pele. Estudos como o *Women's Circle of Health*, *Ghana Breast Health Study* e o *Sister Study* avaliaram hábitos capilares entre mulheres brancas e negras dos Estados Unidos, incidência de câncer de mama, útero e ovário e suas características e concluíram que o uso de alisantes/ relaxamento por mais de 10 anos; início do uso antes dos 12 anos de idade e uso concomitante em salão e domiciliar se correlacionam positivamente com tumores de

mama maiores (>2cm) e inicialmente mais agressivo e aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário. (BRINTON, 2018; RAO, 2022)

Além disso, embora achados de vários estudos epidemiológicos tenham historicamente sugerido que o uso de tintura capilar está associado ao aumento do risco de neoplasias hematopoiéticas e câncer de bexiga, dados emergentes sugerem uma associação positiva com câncer de mama também, o que parece encontrar justificativa tanto na liberação de aminas aromáticas a partir da parafenilenodiamina das tinturas capilares, quanto no estresse oxidativo induzido pelo peróxido de hidrogênio das tinturas permanentes.

Uma meta-análise examinando a associação entre uso de tintura de cabelo e risco de câncer de mama em oito estudos (N = 38.037) sugeriu uma relação dose dependente significativa. Dados do *Nurse's Health Study* sugeriram que a exposição cumulativa à tintura permanente de cabelo associou-se com maior risco de câncer de mama negativo tanto para receptor de estrógeno quanto de progesterona. (RAO, 2022)

Outro ponto relevante diz respeito à exposição ocupacional entre cabelereiros, a essas substâncias. O formaldeído presente em alguns produtos alisantes, já foi reconhecido como carcinogênico e seu uso banido devido ao seu potencial maligno para doenças respiratórias e hematológicas, representando um risco tanto para o usuário quanto para o profissional. Sua inalação crônica está relacionada a aumento de incidência de malignidades e a exposição aguda pode causar lesões na pele que variam de queimaduras e eczema leve até necrose, além de linfadenopatia, dores de cabeça, conjuntivite alérgica, lesões respiratórias e necrose tubular com insuficiência renal aguda. (BARRETO, 2021)

Um estudo realizado no Brasil analisou produtos alisantes disponíveis no mercado e identificou concentrações de formaldeído entre 3 e 11% em suas composições, ou seja, até 54 vezes acima do limite de 0,2% permitido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O odor característico do formaldeído associado à irritação de olhos e orofaringe deve levar à suspensão imediata do procedimento, pois indica a presença de concentrações muito altas de formaldeído no produto e, portanto, risco à saúde. (PEXE, 2019; AGLAN, 2018)

Substância química	Tioglicolato	Guanidina	Hidróxido de sódio	Tinturas permanentes
Tioglicolato	compatível	incompatível	incompatível	atenção
Guanidina	incompatível	compatível	compatível	incompatível
Hidróxido de sódio	incompatível	compatível	compatível	incompatível
Tinturas permanentes	atenção	incompatível	incompatível	compatível
Descolorantes	incompatível	incompatível	incompatível	atenção

Tabela 30. Alisantes, tinturas e sua compatibilidade. Adaptado de: Barreto T, Weffort F, Frattini S, Pinto G, Damasco P, Melo D. Straight to the Point: What Do We Know So Far on Hair Straightening? Skin Appendage Disord. 2021 Jun;7(4):265-271. doi: 10.1159/000514367.

Portanto, o ideal é optar por tinturas naturais (a base de henna, por exemplo) e estilos de cabelo que evitem a exposição a produtos com substâncias químicas potencialmente deletérias.

Um cabelereiro pode auxiliar indicando o melhor corte, penteado e produtos enxaguáveis que permitam a melhor forma de estilizar o cabelo.

7.2 Posso usar maquiagem e cosméticos?

Como vimos anteriormente, a pele funciona como uma barreira que impede que a maioria das substâncias que entram em contato com ela sejam absorvidas pelo sangue e exerçam algum efeito no corpo. Contudo, também vimos que algumas substâncias presentes em maquiagens, itens de higiene pessoal e cosméticos, como conservantes e nano partículas podem exercer algum efeito deletério. Não há dados acerca da quantidade e tempo de exposição necessários para que algum efeito indesejado aconteça.

Portanto, alguns cuidados devem ser seguidos sempre, independente da fase do tratamento em que se esteja:

1. O banho deve ser rápido (até 10 minutos) e com água morna (evitar os extremos de temperatura)

2. Prefira sabonetes neutros (infantis ou detergentes sintéticos - syndets-, que respeitam o pH ácido da pele (entre 5 e 6)
3. Sabonetes antissépticos devem ser utilizados somente se houver indicação da equipe médica
4. Não esfregue a pele com bucha ou esponja
5. Atenção aos sinais de ressecamento da pele, principalmente nos períodos de clima frio e seco: coloração esbranquiçada, acinzentada, descamação, aspecto de “pele empoeirada”, coceira. Diante de qualquer um desses sinais, aplique creme hidratante, de preferência sem cor e sem perfume.
6. O melhor momento para aplicar o creme hidratante é até 3 minutos depois do banho, com a pele ainda um pouco úmida
7. Quando utilizar maquiagem, nunca se esqueça de removê-la. A permanência desses produtos sobre a pele, pode obstruir os poros causando acne, alergias e irritações. Além disso, não se sabe ao certo, o que o acúmulo de determinados componentes desses produtos no folículo pode causar no longo prazo.
8. Não utilize produtos vencidos
9. Ao buscar informações na internet, procure por fontes confiáveis, como sites e páginas institucionais

7.3 No que preciso prestar atenção ao ler a embalagem de um cosmético?

Como encontrar produtos cosméticos mais seguros

Pode parecer quase impossível encontrar algum produto que seja seguro, contudo, antes de trocar todos os cosméticos, é importante avaliar quais os riscos embutidos na composição de determinado produto e a intensidade da exposição. Aplicativos como “OnSkin”, “ThinkDirty” e a extensão “Clearya” trazem a composição de diversos produtos encontrados no mercado e fazem uma classificação quanto a sua segurança e toxicidade de sua composição. Apesar de estarem em inglês, é possível encontrar vários produtos

disponíveis no mercado brasileiro através da marca ou descobrir a segurança da composição de algum produto escaneando seu código de barras.

É importante também tomar cuidado com alegações orgânicas ou naturais de produtos disponíveis no mercado. Afinal, natural nem sempre significa seguro e sintético ou artificial nem sempre significa prejudicial.

Outro ponto de atenção é a fragrância ou perfume. Como visto, há mais de 3000 substâncias que podem compor uma fragrância, algumas passíveis de desencadear efeitos indesejáveis sobre a saúde e que não precisam constar no rótulo.



Figura 23. Informações contidas nos rótulos de cosméticos

Como orientação geral, quando for comprar cosméticos e produtos de uso pessoal, procure evitar aqueles que contenham as 20 substâncias químicas a seguir:

- Acrilatos (Acrylates, EMA, MMA)
- Alquilfenóis (Alkylphenols; procure por: nonylphenol, octylphenol, hectaphenol)
- Benzofenona (Benzophenone)
- Compostos butilados (Butylated compounds, BHA, BHT)
- Carbon black
- Diazolidinyl urea
- DMDM hydantoin
- Parabenos (parabens)
- Etanolaminas (Ethanolamines; DEA, TEA, MEA)

- Formaldeído (Formaldehyde)
- Fragrância, perfume (Fragrance, parfum)
- Homosalato (homosalate)
- Octinoxato (octinoxate)
- PTFE
- Ftalatos (phtalates)
- o, m e p-fenilenodiamina (o, m ou p-phenylenodiamine)
- Quaternium-15
- Resorcinol
- Tolueno (toluene)
- Trifenilfosfato (Triphenylphosphate; TPP, TPHP)

Para os produtos a seguir, evite os que contenham na composição, as substâncias descritas.

Hidratante

- Poliacrilamida (possível contaminação por acrilamida)
- PTFE (possível contaminação por PFOA)
- Petrolato (possível contaminação por PAH)
- Filtros UV (octinoxato, oxibenzona, homosalato)

Protetor solar

- Benzofenona
- Homossalato
- Octinoxato
- Oxibenzona
- Padimato O
- Ácido para-aminobenzóico (PABA)

Xampu

- Compostos de etanolamina (cocamida DEA, MEA, TEA e outros)
- Parabenos (por exemplo, butilparabeno)
- Filtros UV (octinoxato, oxibenzona)
- Conservantes liberadores de formaldeído (diazolidinil ureia, imidazolidinil ureia, quatérnio-15, DMDM hidantoína)

- Lauril éter sulfato de sódio e outros compostos –eth (possível contaminação por 1,4-dioxano ou óxido de etileno)

Condicionador

- Compostos de etanolamina (cocamida DEA, MEA, TEA e outros)
- Parabenos (por exemplo, butilparabeno)
- Conservantes liberadores de formaldeído (diazolidinil ureia, imidazolidinil ureia, quatérnio-15, DMDM hidantoína)
- Lauril éter sulfato de sódio e outros compostos –eth (possível contaminação por 1,4-dioxano e óxido de etileno)
- Nonoxinóis (possível contaminação por 1,4-dioxano ou óxido de etileno)
- Óleo de semente de algodão hidrogenado (possível contaminação por arsênico)

Tintura de cabelo

- Resorcinol
- p-fenilenodiamina
- tolueno
- acetato de chumbo
- Etanolaminas (cocamida DEA e outras)

Fragrância

A palavra 'fragrância' no rótulo de um produto pode esconder dezenas de produtos químicos, muitas vezes tóxicos.

Cosméticos Coloridos

Blush, pós faciais, sombra para os olhos etc.

- Dióxido de titânio (inalável, nanométrico)
- Negro de fumo
- PTFE (possível contaminação por PFOA)
- Talco
- BHA
- Sílica
- Conservantes liberadores de formaldeído (imidazolidinil ureia, quatérnio-15)

Clareadores de pele

- Hidroxitolueno butilado; BHT
- Cetareth-20 (contaminação por 1,4-dioxano)

- Hidantoína DMDM (liberador de formaldeído)
- Padimato O (contaminação por nitrosamina)
- Hidroquinona

Portanto, é importante:

1. **Ler os rótulos:** Verifique os ingredientes nos rótulos para evitar os produtos químicos preocupantes acima, encontrados em produtos de higiene corporal.
2. **Simplificar:** Escolha produtos com listas de ingredientes mais simples e menos produtos químicos sintéticos. Selecione produtos que divulguem totalmente seus ingredientes de fragrância.
3. **Minimalismo:** Usar menos produtos é a maneira mais fácil e barata de reduzir o risco, minimizando a exposição a produtos químicos nocivos em cosmético.

7.4 O que posso e não posso (esmalte, cutícula, unhas em gel e adesivas, cílios postiços) e por quê?

7.4.1 Unhas:

Assim como os fios de cabelo, as unhas são compostas por moléculas de queratina empilhadas.

Desde que não haja nenhum tipo de alergia conhecida, a esmaltação comum não traz nenhum problema. Orientação importante é não remover as cutículas, pois estas funcionam como proteção contra a entrada de microrganismos que podem levar a alguma infecção e, preferencialmente, utilizar instrumentos próprios (alicate e mesmo o esmalte) em salões de beleza.

Ponto controverso é a utilização das unhas em gel que são uma tendência atual. A utilização de lâmpadas ultravioleta ou de diodo é uma etapa crucial desse tipo de manicure. Estas lâmpadas emitem comprimentos de onda entre 340 e 380nm que ajudam o esmalte a secar e endurecer.

A literatura atual sobre o risco dessas lâmpadas UV causarem câncer de pele é limitada e controversa. Se por um lado sabe-se que as lâmpadas de unha usadas emitem principalmente radiação UVA, que é conhecida por desempenhar um papel na patogênese do câncer de pele, por outro lado, um estudo utilizando unhas de cadáveres humanos constatou que a lâmina ungueal bloqueia completamente os raios UVB e permite que apenas 0,5% a 2,5% dos raios UVA penetrem. A eumelanina é responsável por essa fotoproteção, que absorve, reflete e espalha a RUV. Estima-se que, múltiplas visitas ao salão com cerca de oito a 208 sessões de lâmpada UV de unha ainda impõem apenas um baixo risco cancerígeno. Por outro lado, outro estudo concluiu que menos de 10 minutos de RUV de lâmpadas de unha é igual à dose de energia recomendada para um dia inteiro. (SCHWARTZ, 2020)

Sabe-se que existe um risco estatisticamente significativo entre bronzeamento artificial e câncer de pele não melanoma, que é atribuído ao elemento UV do bronzeamento. Pesquisas focadas em dispositivos de bronzeamento emissores de UV os classificaram como cancerígenos do Grupo 1. Embora faltem pesquisas sobre o risco carcinogênico da luz UV emitida durante as manicures de gel, pode-se argumentar que qualquer forma de exposição repetida à radiação UV poderia ter um potencial carcinogênico. Para mitigar esse risco potencial, um protetor solar de amplo espectro ou uma luva com proteção UV podem ser utilizados nas mãos se houver o desejo de utilizar unhas em gel.

O uso de unhas autoadesivas não é contraindicado, mas é importante manter as mãos secas e remover os adesivos quando houver qualquer sinal de descolamento. O acúmulo de umidade pode favorecer o aparecimento de infecções por fungo.

Não se esqueça das seguintes recomendações:

- Procure marcas e formulações de esmaltes menos tóxicas.
- Habitue-se a levar seu próprio esmalte (mais seguro) para o salão.
- Limite o uso de esmaltes, especialmente por crianças.
- Experimente polir as unhas em vez de esmaltá-las.
- Gestantes devem aplicar e remover o esmalte em área bem ventilada.
- Trabalhadores de salões de beleza devem usar máscaras faciais ao trabalhar com esmaltes que contenham tolueno e, se possível, devem trabalhar apenas com esmaltes que não contenham tolueno.

- Procure por esmaltes que sejam:
 - 3-free (sem tolueno, DBP, formaldeído),
 - 4-free (3free + sem cânfora),
 - 5-free (4free + sem liberadores de formaldeído),
 - 7-free (5free + sem petrolatos nem conservantes)

7.4.2 Cílios:

Reserve o uso de cílios postiços para situações especiais, já que a cola pode sensibilizar a pele e causar alergias.

7.5 Posso tomar sol?

A exposição ao ar livre é saudável e recomendada até as 9 horas e após as 16 horas. No período entre as 9 e 16 horas, há grande variação da incidência da radiação ultravioleta que atinge seu pico entre 11 e 14 horas.

É importante lembrar que certos tratamentos para determinados tipos de câncer podem deixar a pele mais sensível, portanto é importante respeitar os horários recomendados de exposição e, sempre que sair ao ar livre, utilizar roupas de manga longa, chapéus, bonés, óculos escuros e protetores solares que bloqueiem tanto a radiação UVB quanto a UVA (protetores de amplo espectro).

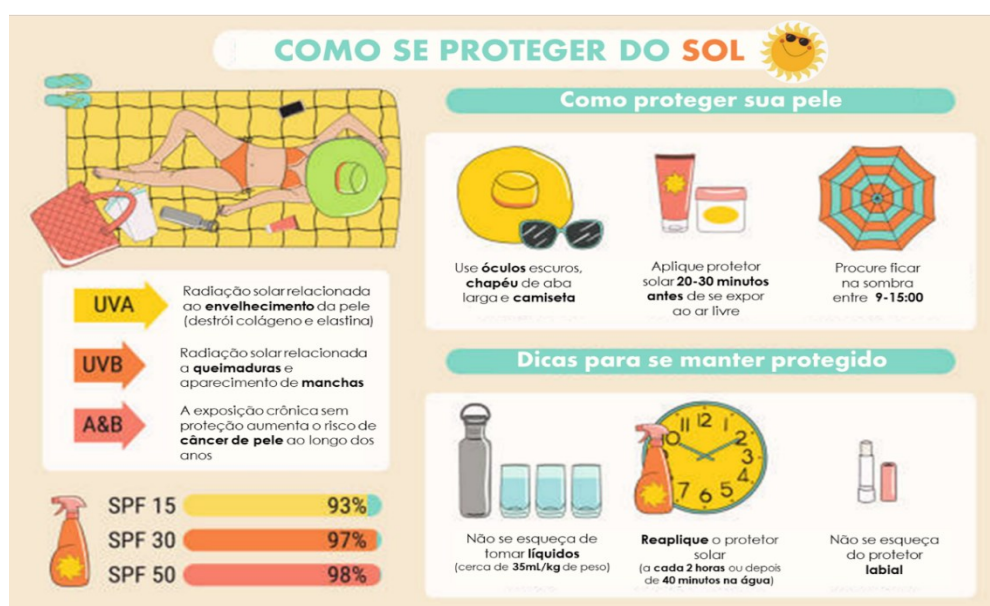


Figura 24. Como se proteger do sol- Adaptado de: www.istock.com

O hábito de se expor ao sol com a finalidade de mudar a cor da pele é altamente contraindicado, independentemente de estar ou não sob cuidados oncológicos, pois aumenta o risco de câncer de pele, sobretudo para pessoas de pele e/ou olhos claros. A imagem a seguir permite identificar seu fototipo e a sensibilidade da sua pele ao sol.

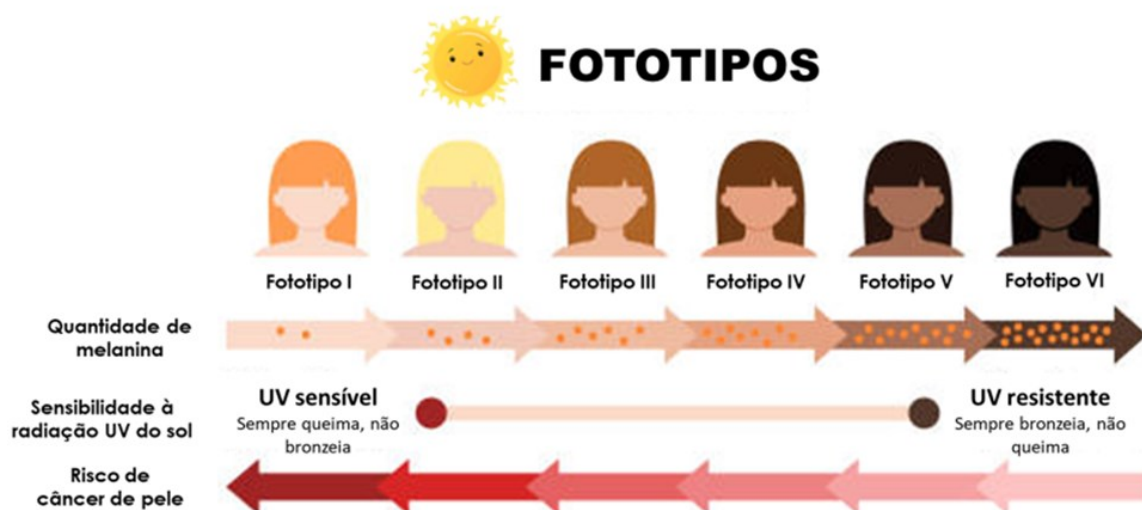


Figura 25. Fototipos- Adaptado de: www.istock.com

7.6 Posso fazer maquiagem definitiva e tatuagem?

Tatuagens podem ser temporárias ou permanentes. As tatuagens temporárias geralmente são feitas com henna, permanecem por 2 a 4 semanas e, em alguns casos, podem causar reações alérgicas.

Nas tatuagens permanentes, ocorre deposição de pigmento na derme, o que resulta em estímulo à imunidade humoral e celular, tanto local quanto sistêmica, podendo resultar em efeitos adversos indesejados tanto por conta da ruptura da barreira cutânea quanto pela ação tóxica de determinados componentes das tintas.

As tintas utilizadas nas tatuagens dérmicas são compostas por partículas com tamanho aproximado de 6-800nm. São moléculas de baixa solubilidade com resistência à degradação de enzimas e macrófagos, fator que contribui para a longa duração dos pigmentos na derme. Além disso, podem formar aglomerados graças à carga elétrica de sua superfície, gerando seu

posterior reconhecimento pelo sistema imune como corpos estranhos, capazes de desencadear respostas inflamatórias locais ou sistêmicas. (SERUP, 2017)

A tinta preta é a mais utilizada nas tatuagens definitivas e apresenta componentes carcinogênicos como o *cabon black* (negro de fumo), substância que induz a resposta inflamatória com efeitos mutagênicos devido à formação de espécies reativas de oxigênio, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e fenóis. A tinta vermelha, segunda mais frequente em uso, está mais frequentemente relacionada a reações alérgicas, possivelmente relacionadas à fotossensibilização pelo cádmio. A tinta branca é composta principalmente por partículas grandes de dióxido de titânio e está relacionada a um baixo número de reações alérgicas. Isso poderia ser explicado pela relação inversamente proporcional entre o tamanho da partícula e sua atividade biológica. Assim, à medida que o tamanho de uma partícula aumenta, sua atividade biológica diminui. (LAUX, 2016; REGENSBURGER, 2010; HØGSBERG, 2011)

As tintas coloridas utilizadas nas tatuagens permanentes são compostas principalmente por elementos orgânicos, pigmentos azo ou policíclicos que podem conter impurezas como aminas aromáticas, que são compostos cancerígenos. Devido à sua composição química, as complicações cutâneas são mais frequentemente relacionadas às tatuagens coloridas (83,3%). (LAUX, 2016; WENZEL, 2013)

As tatuagens dérmicas implicam em lesões de pele, o que contribui para que os microrganismos passem pela barreira epidérmica. No processo de tatuagem, quando a agulha penetra na derme, entra em contato com os vasos sanguíneos e linfáticos da pele, o que pode levar a infecções localizadas ou sistêmicas. Essas infecções podem ser causadas pelo uso de tinta contaminada, diluentes não estéreis, desinfecção inadequada da pele a ser tatuada, esterilização inadequada dos instrumentais, uso de equipamentos previamente utilizados ou cuidados inadequados durante o processo de cicatrização. (DIECKMANN, 2016; KHUNGER, 2015)

Staphylococcus aureus tem sido relatado como o principal agente etiológico de infecções cutâneas secundárias a tatuagens. Entretanto, agentes como *Streptococcus spp* e *Pseudomonas aeruginosa* também têm sido implicados nessa entidade. (NHO, 2018)

É importante mencionar que os agentes virais (hepatites C, B e D) são as infecções sistêmicas mais mórbidas e frequentes. Por outro lado, em relação às infecções locais, incluindo impetigo, foliculite, furunculose e ectima, as *micobactérias* não tuberculosas têm sido implicadas como um importante agente etiológico. (DIECKMANN, 2016; NHO, 2018; MUÑOZ-ORTIZ, 2021)

7.6.1 Reações Inflamatórias Secundárias a Tatuagens Dérmicas

O depósito de pigmentos em órgãos como fígado, baço e rins tem sido descrito em pessoas com tatuagens na pele e, embora o mecanismo ainda não seja bem compreendido, considera-se que a disseminação seja através da corrente sanguínea. (SEPEHRI, 2017)

As reações granulomatosas estão relacionadas principalmente a partículas contendo mercúrio. Acredita-se que a formação de granulomas corresponda à estimulação de um antígeno nas células T que leva à liberação de citocinas como a proteína quimiotática de monócitos-1, necessária para o recrutamento de monócitos/macrófagos. Em relação às reações de hipersensibilidade, os pigmentos dérmicos podem levar a uma resposta inflamatória onde há liberação de histamina, prostaglandinas e leucotrienos. Esta reação tem sido vista principalmente como uma resposta às tintas de cobalto. (MUÑOZ-ORTIZ, 2021)

7.6.2 Neoplasias Secundárias a Tatuagens Dérmicas

Relatos de casos de tatuagem dérmica associada à presença de melanoma, carcinoma espinocelular, ceratoacantoma e carcinoma basocelular de pele. No entanto, o baixo número de casos notificados até o momento, apesar do grande número de pessoas tatuadas, sugere que a associação entre câncer de pele e tatuagens é coincidente. (KLUGER, 2012; MUÑOZ-ORTIZ, 2021)

7.6.3 Reações inflamatórias oftalmológicas secundárias a tatuagem de sobrancelha, pálpebra e ocular

As reações secundárias às tatuagens de sobrancelha e pálpebra se apresentam sob a forma de reações granulomatosas, incluindo sarcoidose sistêmica. (MUÑOZ-ORTIZ, 2021)

Apesar da realização de tatuagens não ser recomendada do ponto de vista dermatológico, devido ao risco de infecções, reações alérgicas e aos efeitos nocivos que algumas substâncias de pigmentos podem trazer; em algumas situações, a tatuagem pode auxiliar na recuperação da autoestima, como a tatuagem da aréola como etapa da reconstrução mamária. Algumas pessoas optam por fazer a micropigmentação de sobrancelhas, por exemplo, antes de iniciar o tratamento.

Qualquer que seja a opção, é importante conversar com a equipe médica. Tatuagens que contenham metais ferrosos podem atuar como condutoras de calor e causar uma queimadura durante a realização de ressonância magnética, podendo impedir a realização do exame. Outros pigmentos podem se acumular nos gânglios linfáticos e gerar confusão sobre comprometimento de linfonodos durante uma cirurgia, o que pode alterar a conduta médica.

Portanto, além de buscar locais adequados, com higiene impecável, é importante conversar com a equipe médica antes da realização desses procedimentos, para que uma decisão consciente possa ser tomada.

7.7 Posso fazer depilação?

Durante o tratamento, prefira aparar os pelos para manter a integridade da pele e evitar infecções.

7.8 Procedimentos estéticos dermatológicos

Muitos tratamentos estéticos dermatológicos cursam com ruptura da barreira cutânea e/ou ativação do sistema imunológico. Portanto, eles são contraindicados ao longo de um tratamento oncológico. Muitos procedimentos, como lasers e outras tecnologias e mesmo produtos injetáveis, como ácido hialurônico, podem ser realizados após o fim do tratamento oncológico para melhorar o aspecto de cicatrizes, manchas e qualidade da pele.

Atenção especial deve ser dada à realização de procedimentos que envolvam a aplicação de produtos injetáveis, sendo importante saber qual a via de aplicação para a qual

o produto está indicado e se existem estudos que embasem a segurança e eficácia de seu uso e tentar antecipar-se ao aparecimento de eventuais efeitos adversos com base no conhecimento das condições prévias de saúde, anatomia e fisiologia de cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Aglan MA, Mansour GN. Hair straightening products and the risk of occupational formaldehyde exposure in hairstylists. *Drug Chem Toxicol*. 2020 Sep;43(5):488-495. doi: 10.1080/01480545.2018.1508215. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30208743.
2. Barreto T, Weffort F, Frattini S, Pinto G, Damasco P, Melo D. Straight to the Point: What Do We Know So Far on Hair Straightening? *Skin Appendage Disord*. 2021 Jun;7(4):265-271. doi: 10.1159/000514367. Epub 2021 Mar 30. PMID: 34307473; PMCID: PMC8280444.
3. Brinton LA, Figueroa JD, Ansong D, Nyarko KM, Wiafe S, Yarney J, Biritwum R, Brotzman M, Thistle JE, Adjei E, Aitpillah F, Dedey F, Edusei L, Titiloye N, Awuah B, Clegg-Lamptey JN, Wiafe-Addai B, Vanderpuye V. Skin lighteners and hair relaxers as risk factors for breast cancer: results from the Ghana breast health study. *Carcinogenesis*. 2018 Apr 5;39(4):571-579. doi: 10.1093/carcin/bgy002. PMID: 29324997; PMCID: PMC6248529.
4. Dieckmann R, Boone I, Brockmann SO, Hammerl JA, Kolb-Mäurer A, Goebeler M, Luch A, Al Dahouk S. The Risk of Bacterial Infection After Tattooing. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Oct 7;113(40):665-671. doi: 10.3238/arztebl.2016.0665. PMID: 27788747; PMCID: PMC5290255.

5. Høgsberg T, Loeschner K, Løf D, Serup J. Tattoo inks in general usage contain nanoparticles. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165(6):1210-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10561.x. PMID: 21824122.
6. <https://www.safecosmetics.org/>
7. Khunger N, Molpariya A, Khunger A. Complications of Tattoos and Tattoo Removal: Stop and Think Before you ink. *J Cutan Aesthet Surg*. 2015 Jan-Mar;8(1):30-6. doi: 10.4103/0974-2077.155072. PMID: 25949020; PMCID: PMC4411590.
8. Kluger N, Koljonen V. Tattoos, inks, and cancer. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):e161-8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70340-0. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22469126.
9. Laux P, Tralau T, Tentschert J, Blume A, Dahouk SA, Bäuml W, Bernstein E, Bocca B, Alimonti A, Colebrook H, de Cuyper C, Dähne L, Hauri U, Howard PC, Janssen P, Katz L, Klitzman B, Kluger N, Krutak L, Platzek T, Scott-Lang V, Serup J, Teubner W, Schreiber I, Wilkniß E, Luch A. A medical-toxicological view of tattooing. *Lancet*. 2016 Jan 23;387(10016):395-402. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60215-X. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26211826.
10. Muñoz-Ortiz J, Gómez-López MT, Echeverry-Hernández P, Ramos-Santodomingo MF, de-la-Torre A. Dermatological and Ophthalmological Inflammatory, Infectious, and Tumoral Tattoo-Related Reactions: A Systematic Review. *Perm J*. 2021 May 26; 25:20.225. doi: 10.7812/TPP/20.225. PMID: 35348060; PMCID: PMC8817925.
11. Nho SW, Kim SJ, Kweon O, Howard PC, Moon MS, Sadrieh NK, Cerniglia CE. Microbiological survey of commercial tattoo and permanent makeup inks available in the United States. *J Appl Microbiol*. 2018 May;124(5):1294-1302. doi: 10.1111/jam.13713. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29388315; PMCID: PMC8601000.

12. Pary FF, Nelson LA, Nelson TL. Drop the Toxins! Bioinspired Hair Dye Offers a Safer Alternative. ACS Cent Sci. 2020 Dec 23;6(12):2133-2135. doi: 10.1021/acscentsci.0c01576. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33376776; PMCID: PMC7760062.
13. Peixe ME, Marcante A, Luz MS, Fernandes PHM, Neto FC, Sato APS, Olympio KPK. Hairdressers are exposed to high concentrations of formaldehyde during the hair straightening procedure. Environ Sci Pollut Res Int. 2019 Sep;26(26):27319-27329. doi: 10.1007/s11356-019-05402-9. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31321727.
14. Rao R, McDonald JA, Barrett ES, Greenberg P, Teteh DK, Montgomery SB, Qin B, Lin Y, Hong CC, Ambrosone CB, Demissie K, Bandera EV, Llanos AAM. Associations of hair dye and relaxer use with breast tumor clinicopathologic features: Findings from the Women's circle of Health Study. Environ Res. 2022 Jan; 203:111863. doi: 10.1016/j.envres.2021.111863. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34390715; PMCID: PMC8616798.
15. Regensburger J, Lehner K, Maisch T, Vasold R, Santarelli F, Engel E, Gollmer A, König B, Landthaler M, Bäuml W. Tattoo inks contain polycyclic aromatic hydrocarbons that additionally generate deleterious singlet oxygen. Exp Dermatol. 2010 Aug;19(8):e275-81. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01068. x. PMID: 20545755.
16. Schwartz CT, Ezaldein HH, Merati M. Ultraviolet Light Gel Manicures: Is There a Risk of Skin Cancer on the Hands and Nails of Young Adults? J Clin Aesthet Dermatol. 2020 Jul;13(7):45-46. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32983337; PMCID: PMC7492020.
17. Sepehri M, Sejersen T, Qvortrup K, Lerche CM, Serup J. Tattoo Pigments Are Observed in the Kupffer Cells of the Liver Indicating Blood-Borne Distribution of Tattoo Ink.

- Dermatology. 2017;233(1):86-93. doi: 10.1159/000468149. Epub 2017 May 10. PMID: 28486229.
18. Serup J. From Technique of Tattooing to Biokinetics and Toxicology of Injected Tattoo Ink Particles and Chemicals. *Curr Probl Dermatol.* 2017;52:1-17. doi: 10.1159/000450773. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28288456.
19. Wenzel SM, Rittmann I, Landthaler M, Bäuml W. Adverse reactions after tattooing review of the literature and comparison to results of a survey. *Dermatology.* 2013;226(2):138-47. doi: 10.1159/000346943. Epub 2013 May 14. PMID: 23689478.

4.2 Manual de Cuidados Dermatológicos no Paciente Oncológico (versão para o público geral)



THAIS HELENA CARDOSO DE BARROS MATSUDA YOSHIZUMI

FICHA CATALOGRÁFICA

YOSHIKUMI, THAIS.

MANUAL DE CUIDADOS DERMATOLÓGICOS NO PACIENTE ONCOLÓGICO. / THAIS YOSHIKUMI.
São Paulo, 2024.

50f.

Trabalho aplicado (Mestrado Profissional) - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Dr. José Augusto Rinck Júnior.

Co-orientadora: Dra Juliana Tavaloni Casagrande Braga.

1. Dermatologia, 2. Oncologia, 3. Quimioterapia, 4. Radioterapia, 5. Hormonioterapia, 6. Imunoterapia, 7. Terapia alvo, 8. Técnicas cosméticas, 9. Procedimento estético

MANUAL DE CUIDADOS DERMATOLÓGICOS NO PACIENTE ONCOLÓGICO

Organização:

Thais Helena Cardoso de Barros Matsuda Yoshizumi

Produto produzido no Mestrado Profissional em Oncologia da Fundação Antonio Prudente como requisito ao Título de Mestre



Fundação Antonio Prudente

Manual de Cuidados Dermatológicos no Paciente Oncológico

E, lembre-se: você é seu próprio general.

Então, tome agora a iniciativa, planeje e marche decidido para a vitória.

Sun Tzu

DEDICATÓRIA

Mãe, Pai, Dani, Tizi e Biel, vocês são minha força.

Queridos pacientes, vocês são minha motivação.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho simboliza a conclusão de anos de estudo, esforço e empenho nos quais a colaboração direta e indireta de muitas pessoas foi fundamental para sua realização.

Gratidão especial ao Prof Dr José Augusto Rinck Jr, meu orientador, pela gentileza, paciência e serenidade constantes e, sobretudo, por sua dedicação, fatores sem os quais a conclusão deste trabalho não seria possível.

Obrigada ao Prof Dr Rubens Chojniak, a Prof Dra Elisabeth Carrara e a Prof Dra Juliana Casagrande pelos conselhos, sugestões e interesse em contribuir para o desenvolvimento deste projeto.

Ao AC Camargo Cancer Center, colaboradores e pacientes, agradeço por essa incrível oportunidade.

Por fim, agradeço a minha família pela compreensão nos meus momentos de ausência e a Deus e a Nossa Senhora por estarem sempre conosco, guiando nossos passos e abençoando nossos caminhos.

PREFÁCIO

Se você está lendo este material, de alguma forma o câncer te atingiu: como paciente, familiar ou amigo de alguém, e uma pulga foi colocada atrás da sua orelha e precisamos tirar. Essa é a jornada, o tratamento. Como nada é fácil, e nos sentimos como numa corda bamba, sabe qual é a tática do equilibrista? Manter o foco. Ele não se distrai com a paisagem ao redor, nem com o que as pessoas falam, apenas mantém seus olhos e mente focados no final. Nós, profissionais de saúde, somos aquela vara que ajuda a manter o equilíbrio e estaremos juntos até o fim.

A jornada não é fácil, pode parecer assustadora e às vezes, tenta tirar o chão de quem recebe o diagnóstico; por isso é importante que você conheça o caminho e saiba o que pode acontecer para não se distrair e não perder o foco.

O câncer é mais comum do que parece. As previsões epidemiológicas da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que 1 em cada 5 pessoas irá desenvolver algum tipo de câncer ao longo da vida. A boa notícia é que 30 a 50% dos casos de câncer podem ser prevenidos através da implementação de estratégias de prevenção primária, evitando-se fatores de risco e, com o avanço dos métodos diagnósticos e desenvolvimento de novos tratamentos houve melhora importante nas porcentagens de cura e mesmo nos cenários onde isto não é possível, temos ótimas chances de aumento na sobrevida e cada vez mais com qualidade de vida.

Talvez você não saiba, mas o câncer se caracteriza por uma célula que começa a se multiplicar de maneira anômala, dando origem a outras células com estas mesmas características que irão aos poucos ocupar o espaço das células normais daquele órgão. O comportamento e agressividade de cada tipo de câncer dependerão de fatores inerentes ao órgão acometido (celularidade, localização anatômica, correlação com outros órgãos) e de características individuais (idade, outras doenças que a pessoa já tenha, aspectos próprios do funcionamento do organismo, assim como acesso à saúde e informação). A somatória desses fatores multiplicada por um universo cada vez maior de possibilidades de tratamentos, resulta num desafio diário para a equipe oncológica, onde desvendar cada parte da equação: *doença*

x (paciente x suas particularidades) x tratamentos, é uma batalha contra o tempo em busca da melhor solução.

Neste cenário, a Dermatologia se insere tanto para auxiliar no diagnóstico e tratamento dos efeitos adversos dos tratamentos oncológicos, quanto para ajudar pacientes e profissionais de saúde a entenderem melhor os cuidados necessários com a pele durante e após o tratamento oncológico.

Desta forma, o objetivo deste manual é tornar mais simples para os pacientes o entendimento sobre como a pele funciona, quais são suas funções e de que forma o que aplicamos sobre ou dentro dela pode ou não exercer efeitos a longo prazo. Assim, partimos da visão macro com a compreensão da estrutura da pele, para o micro, entendendo suas células e funções, bem como a interação que moléculas presentes em medicamentos ou produtos cosméticos podem ter com a pele.

Por fim, terminamos com uma seção de respostas às perguntas mais frequentes relativas a cuidados e procedimentos dermatológicos nos pacientes em tratamento oncológico. Para muitas dessas questões, a resposta não será um sim ou não absoluto, mas dará ao leitor ferramentas para a compreensão de quais efeitos aquilo pode ter sobre seu corpo para que, assim, ele possa melhor refletir e decidir como prosseguir com base nas particularidades de seu organismo e de seu tratamento.

SUMÁRIO

1. Anatomia e fisiologia da pele	1
1.1. A superfície da pele – a epiderme	2
1.2. A camada intermediária – a derme	5
1.3. A base de tudo – a hipoderme	7
2. Tratamentos sistêmicos anticâncer: efeitos adversos dermatológicos e manejo..	9
2.1. Quimioterapia clássica.....	10
2.2. Radioterapia.....	12
2.3. Hormonioterapia.....	14
2.4. Terapia alvo.....	15
2.5. Imunoterapia.....	17
3. Como nasce um cosmético: as determinações da ANVISA.....	19
4. Como entender um rótulo de cosmético.....	23
5. Fotoproteção.....	28
6. Dúvidas dermatológicas frequentes dos pacientes.....	31
6.1. Meu cabelo vai cair? O que devo fazer?.....	31
6.2. Posso usar maquiagem e cosméticos?.....	35
6.3. No que preciso prestar atenção ao ler a embalagem de um cosmético?.....	36
6.4. O que posso e não posso (esmalte, cutícula, tintura de cabelos, cílios postiços, unhas artificiais) e por quê?.....	40

6.5. Posso tomar sol?.....	42
6.6. Posso fazer maquiagem definitiva e tatuagem?.....	44
6.7. Posso fazer depilação?.....	46
6.8. Procedimentos estéticos dermatológicos.....	46

1. Anatomia e fisiologia da pele (ou: o que é a pele e como ela funciona)

Oi! Vamos conversar um pouquinho?

Você pode ler este manual pelo tema que te parecer mais interessante, mas a ordem em que ele está foi pensada para que você possa entender melhor como as coisas funcionam e, ao final, formule suas próprias conclusões.

Então, vamos começar nossa aventura embarcando numa viagem pelo universo microscópico da pele humana! A partir de agora você é um explorador do tamanho de uma célula, um “dermonauta” pronto para descobrir detalhes deste órgão fascinante.

Apesar de sua aparência uniforme, a pele humana é dividida em três camadas, como se fosse um bolo de festa. A camada mais externa (cobertura) é chamada de epiderme, a camada do meio (recheio) é a derme e a camada mais profunda (massa) é a hipoderme.

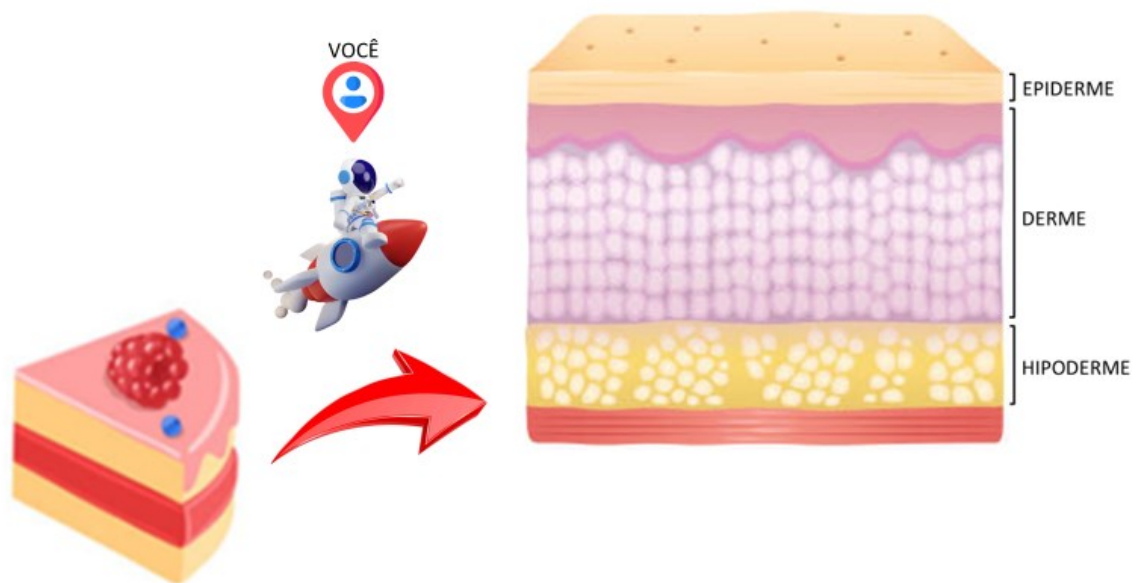


Figura 1. Estrutura da pele: você, que já sabe como é um bolo, agora vai descobrir como é a pele

Mas estamos descobrindo um universo e, curiosos que somos, queremos saber os ingredientes que o compõem. No caso da pele, os ingredientes são as células (os tijolinhos que compõem cada órgão do nosso corpo e os tijolinhos da pele são: queratinócitos,

melanócitos, células de Langerhans, fibroblastos, mastócitos, células endoteliais, adipócitos e macrófagos; cada um com sua função, como cada ingrediente de uma receita).



Figura 2. Receita de pele

1.1. A superfície da pele – a epiderme

A epiderme é a parte visível da pele, a camada mais externa. Apesar de parecer fina e sua espessura variar nas diferentes partes do corpo (muito fina ao redor dos olhos e mais espessa nos calcanhares), a epiderme é composta por seis camadas de células, sendo as mais superficiais as mais velhas, que deixam nosso corpo através de um processo de descamação contínuo e imperceptível.

A epiderme pode ser comparada a um muro de tijolos, onde as células são os tijolos e a gordura natural da pele é o cimento que permite que os tijolos fiquem bem unidos.

1.1.1. Queratinócitos: os guardiões da fortaleza

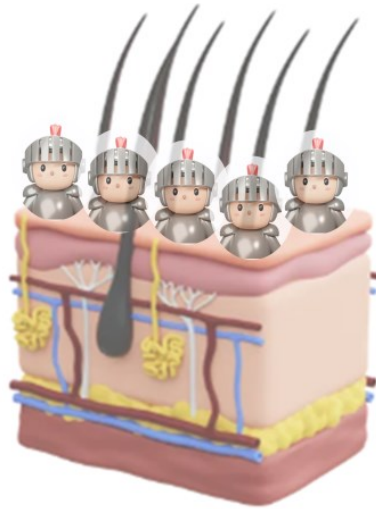


Figura 3. Queratinócitos: os guardiões

Os queratinócitos são as células mais abundantes da epiderme. Eles produzem queratina, uma proteína que fortalece a pele, tornando-a resistente à água e aos danos do meio externo, além de se empilharem para formar o cabelo e as unhas.

1.1.2. Melanócitos: artistas da cor



Figura 4. Melanócitos: células responsáveis pela produção de melanina que dá cor à pele, aos olhos e ao cabelo

Os melanócitos são as células responsáveis pela produção de melanina, pigmento que dá cor à pele, cabelos e olhos, além de proteger contra a radiação ultravioleta (UV) do sol. A diferença de cor da pele entre as pessoas não ocorre por conta da quantidade de melanócitos, mas sim por sua atividade, ou seja, pessoas que tem a pele mais escura e/ou que se bronzeiam com maior facilidade, como negros, indígenas e orientais possuem melanócitos mais ativos e, portanto, tem a pele naturalmente mais protegida contra a radiação UV. Por outro lado, pessoas que tem a pele, cabelo e/ou olhos claros e se queimam com mais facilidade, tem melanócitos menos ativos e que produzem uma melanina mais clara.

1.1.3. Células de Langerhans: sentinelas implacáveis



Figura 5. Células de Langerhans: são células do nosso sistema de defesa (sistema imunológico) e ficam à espreita na epiderme para combater qualquer agente invasor

As células de Langerhans fazem parte do nosso sistema de defesa (sistema imunológico) e patrulham a pele à procura de invasores, como vírus e bactérias. Elas estão sempre prontas para soar o alarme de defesa para proteger o corpo dos inimigos que vem do meio externo.

1.2. A camada intermediária – a derme

A derme fica logo abaixo da epiderme e contém as glândulas sudoríparas e sebáceas que se abrem na superfície da epiderme, além de vasos sanguíneos que nutrem a pele e seus anexos (cabelos e unhas) e nervos que garantem nossa sensibilidade tátil, térmica e dolorosa.

Vamos conhecer os tijolinhos (células) que compõem a derme:

1.2.1. Fibroblastos: construtores da estrutura

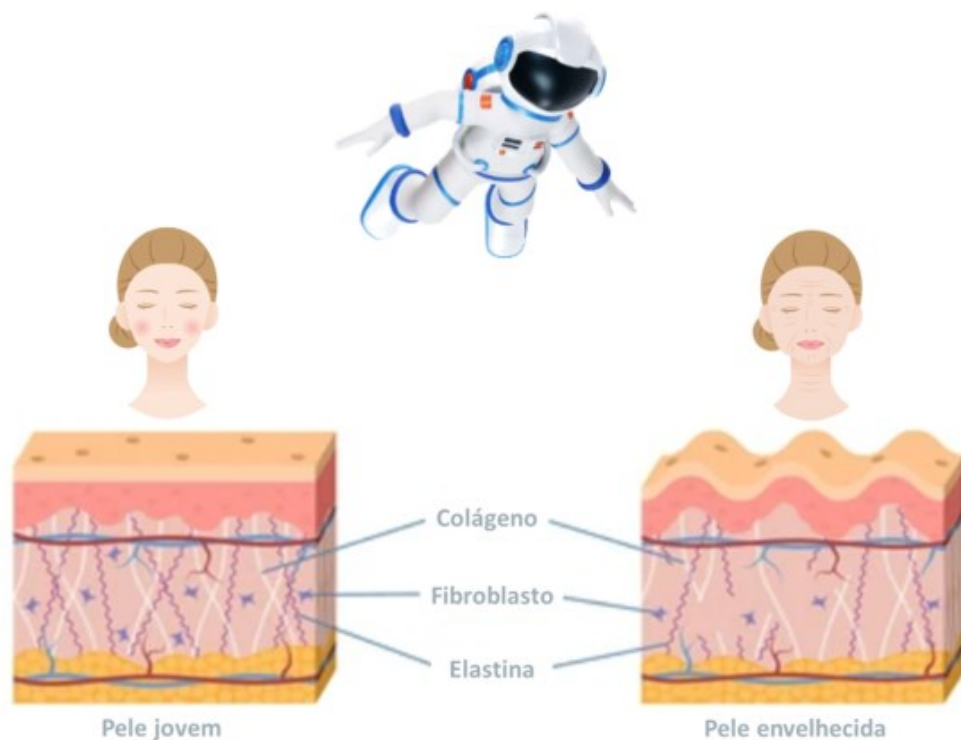


Figura 6. Derme: a perda das fibras de colágeno e elastina e diminuição da atividade dos fibroblastos, que ocorre com o passar dos anos, causa o aparecimento das rugas

Os fibroblastos são as células responsáveis pela produção de colágeno e elastina, proteínas responsáveis pela força e elasticidade da pele. Com o passar dos anos e a depender de nossos hábitos (exposição excessiva ao sol, tabagismo) e herança genética, nossos fibroblastos envelhecem e diminuem a produção de colágeno e elastina, tornando a pele mais fina, flácida e dando origem às rugas.

1.2.2. Mastócitos: os bombeiros de emergência



Figura 7. Mastócitos: em resposta a algum agente invasor, liberam uma substância chamada histamina, que funciona como um alarme que gera coceira para que o corpo reaja e tente eliminar o invasor

Os mastócitos liberam histamina em resposta a alérgenos e irritações, atuando como bombeiros sempre prontos para apagar incêndios e acalmar a pele em situações de emergência, como, por exemplo: picadas de inseto, irritações por contato com produtos químicos ou plantas, queimaduras e tantos outros tipos de “coisas vermelhas que coçam”.

1.2.3. Células endoteliais: guardiões dos caminhos

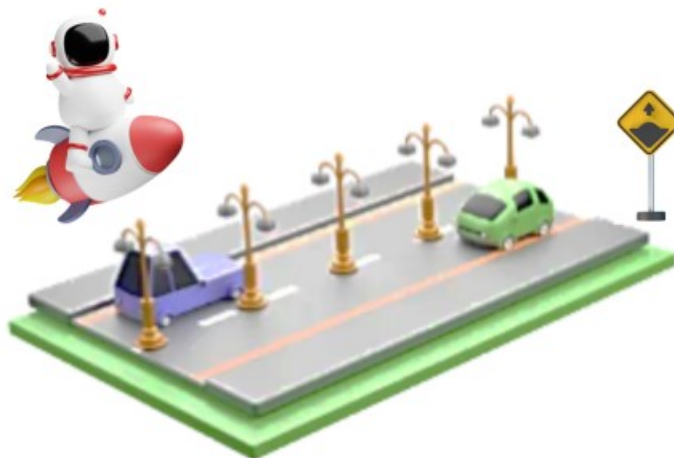


Figura 8. Células endoteliais: garantem que as estradas (veias, artérias que fazem parte do sistema circulatório) estejam em boas condições para um trânsito adequado

As células endoteliais revestem os vasos sanguíneos, garantindo que o sangue chegue até a derme e forneça nutrientes para a epiderme e seus anexos (cabelos e unhas).

1.3. A base de tudo – a hipoderme

Como vimos, a hipoderme é a “massa” do nosso bolo. No nosso corpo, ela é também conhecida como tecido adiposo e, assim como no bolo, quanto maior a hipoderme ou “a massa”, mais “fofinha” será nossa aparência.

1.3.1. Adipócitos: os armazenadores de energia

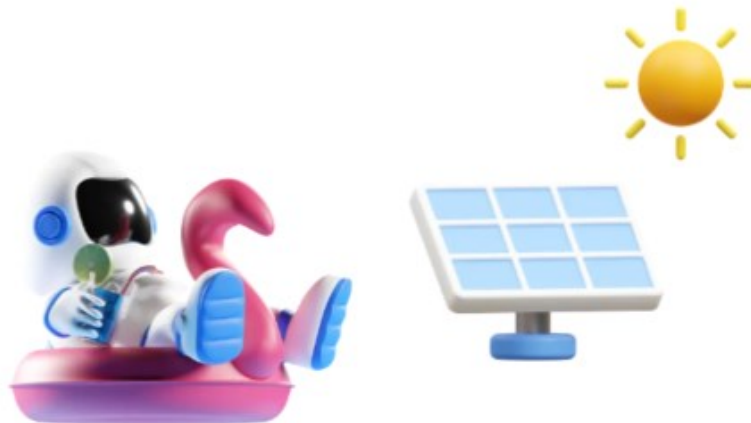


Figura 9. Adipócitos: guardam a energia que chegou em excesso, além de funcionarem como isolantes térmicos e mecânicos

Os adipócitos armazenam energia em forma de gordura, atuando como fonte de energia e isolamento térmico e mecânico para o corpo.

1.3.2. Macrófagos: os limpa-resíduos



Figura 10. Macrófagos: cuidam para que a casa esteja sempre limpinha

Os macrófagos fagocitam (engolem e digerem) restos celulares e patógenos (que são microrganismos que podem causar doenças), mantendo a estrutura da pele limpa e saudável.

Como você pôde notar, nossa pele não apenas embala o nosso corpo, ela é um órgão vivo, com partes diferentes que desempenham funções e respondem ao que acontece dentro e fora do nosso corpo. A pele não é um órgão a parte do resto do corpo, uma “capinha” que pode ser trocada de tempos em tempos. Sim, nossas células se renovam, mas muito mais que uma bela embalagem, nossa pele merece ser tratada como uma armadura e lustrada sempre para que possa nos proteger adequadamente dos perigos invisíveis do meio externo e mostrar aos nossos olhos quando algo pode não estar indo bem no meio interno.

2. Tratamentos sistêmicos anticâncer: efeitos adversos dermatológicos e manejo

Dermonauta, o diagnóstico de câncer é um susto, não é mesmo? Chega com a força de uma tempestade inesperada para tirar qualquer um do prumo. Mesmo as armaduras mais lustradas sentem o impacto, mas enfim, é para isso que elas existem: ajudar a enfrentar as batalhas da vida, talvez com alguns impactos no meio do caminho e necessidade de alguns consertos ao longo da jornada.

Vamos entender agora, como a pele responde às alterações que acontecem internamente no nosso corpo.

Como vimos anteriormente, na camada intermediária da nossa pele, a derme, estão os vasos sanguíneos que fazem parte do sistema circulatório do nosso corpo e permitem a nutrição e as trocas gasosas da pele. Tudo no nosso corpo é interligado. Apesar de maravilhoso, podemos dizer que o sistema circulatório é o grande fofoqueiro do corpo humano: através do sangue, ele leva notícias de cá pra lá e traz de lá pra cá o tempo todo, incansavelmente. Por exemplo, se você for picado por um mosquito, em breve todo seu corpo estará sabendo e vai reagir de alguma forma, provavelmente, uma coceira e até uma bolinha vermelha surgirão no local.



Agora, imagine você o rebuliço que acontece quando aparecem umas células estranhas em algum lugar do corpo e começam a querer tomar conta da área... É... o câncer. Depois de

um tempo, chegam substâncias desconhecidas (o tratamento), que seu corpo nunca viu, dizendo que vão ajudar! É muita novidade pra um corpinho só, concorda? Então sacode a poeira, prepara a armadura e vamos à luta!

Vamos conhecer nossas armas:

2.1. Quimioterapia clássica

Os quimioterápicos clássicos agem sobre células em proliferação, em especial em células cancerígenas, interrompendo determinadas fases de seu ciclo celular (fases que a célula passa ao longo de sua vida). As células da pele apresentam a alta velocidade de multiplicação celular, como as células neoplásicas, e acabam por também se tornarem alvo desses medicamentos, surgindo assim muitos dos efeitos adversos na pele.

As características destas reações dependem do quimioterápico em uso e a identificação dessas reações é importante tanto para o dermatologista quanto para o oncologista para que o manejo adequado possa ser instituído de maneira precoce e a quimioterapia não seja interrompida, ainda que em algumas situações precise ter sua dose ajustada.

É importante que você esteja atento ao aparecimento de qualquer um dos seguintes sinais:

QUIMIOTERAPIA - Sinais de alerta dermatológicos

- ✓ Coceira ou sensação de dormência nas palmas das mãos, plantas dos pés ou outra área do corpo
- ✓ Aparecimento de manchas escurecidas ou bolhas
- ✓ Manchas vermelhas no corpo localizadas, em formatos lineares (como marcas de dedos ou chicote) ou generalizadas
- ✓ Alterações nas unhas: manchas claras ou escuras, dor, fragilidade
- ✓ Cabelos: alteração de textura e queda



Figura 11. Quimioterapia: efeitos adversos dermatológicos

E quais são as orientações de cuidados com a pele para quem faz quimioterapia?



Orientações gerais de cuidados com a pele



1. O banho deve ser rápido (até 10 minutos) e com água morna (evitar os extremos de temperatura)
2. Prefira sabonetes neutros (infantis ou detergentes sintéticos -syndets-, que respeitam o pH ácido da pele (entre 5 e 6))
3. Sabonetes antissépticos devem ser utilizados somente se houver indicação da equipe médica
4. Não esfregue a pele com bucha ou esponja
5. O melhor momento para aplicar o creme hidratante é até 3 minutos depois do banho, com a pele ainda um pouco úmida
6. Pergunte ao seu médico sobre a necessidade de compressas frias nas mãos e nos pés durante o seu tratamento
7. Converse com seu médico sobre as alternativas para tratamento do cabelo, se este for um ponto de preocupação
8. Se for sair ao ar livre, aplique protetor solar (FPS 50)

Figura 12. Quimioterapia: orientações de cuidados dermatológicos

2.2. Radioterapia

As células do organismo crescem e se dividem para dar origem a novas células. As células cancerígenas, por sua vez, crescem e se dividem numa velocidade maior do que a maioria das células normais. A radioterapia usa partículas ou ondas de alta energia de raios-x, raios gama, feixes de elétrons ou prótons, para destruir ou danificar as células cancerígenas.

Ao atingir o DNA (estrutura onde estão todas as informações de comando da célula), a radiação causa pequenas quebras em sua estrutura que impedem que as células neoplásicas cresçam e se dividam, resultando em morte celular. As células normais ao redor do tumor também podem ser afetadas, mas geralmente se recuperam, já que o tratamento é planejado para danificar as células neoplásicas e causar o menor dano possível às células saudáveis próximas, através do processo de delimitação de campo, de variações nas formas de enviar estes raios e doses de radiação realizados no planejamento da radioterapia. Mesmo nas modalidades de radioterapia sistêmica, que usam substâncias radioativas por via oral ou endovenosa, o objetivo é que a substância radioativa se acumule principalmente na área do tumor, com pouco efeito sistêmico.

A maioria das modalidades de radioterapia não se destina ao tratamento de tumores que tenham se espalhado por várias partes do corpo, entretanto, para alguns tipos de câncer, pode ser utilizada como tratamento único ou associada a outras modalidades terapêuticas.

Os efeitos colaterais mais comuns da radioterapia e os cuidados dermatológicos durante a radioterapia estão descritos a seguir:

RADIOTERAPIA – Efeitos colaterais de acordo com a área irradiada

- ✓ Qualquer área: Perda de cabelo/ pêlos na área do tratamento (às vezes permanente), irritação cutânea na área tratada, fadiga
- ✓ Cabeça e pescoço: Boca seca, saliva espessa, dificuldade para engolir, dor de garganta, alteração do paladar, náusea, aftas, cáries
- ✓ Tórax: Dificuldade em engolir, tosse, falta de ar
- ✓ Abdômen: Náusea, vômito, diarreia
- ✓ Pelve: Diarreia, irritação da bexiga, micção frequente, disfunção sexual



Figura 13. Radioterapia: efeitos adversos de acordo com a área irradiada



Orientações gerais de cuidados com a pele



Limpeza da pele:

- Sabonete dermatológico líquido ou em barra com pH próximo de 5, sem perfume e sem extratos de plantas ou frutas
- Secar a pele com cuidado e meticulosamente

Hidratação:

- Creme emoliente não-comedogênico, sem perfume, lanolina – 1 a 2 vezes ao dia, preferencialmente após a sessão de radioterapia
- Evitar aplicação de cremes na área de irradiação pelo menos 1 hora antes da sessão de radioterapia. Isto evita o efeito bôlus (aumento da dose de radiação na epiderme)

Fotoproteção:

- Proteger a zona de pele irradiada da exposição solar
- Aplicar protetor solar com FPS 50+ com proteção UVA/UVB

Roupas:

- Optar por roupas folgadas, de algodão
- Evitar tecidos sintéticos

Recomendações adicionais:

- Utilizar um barbeador elétrico e não remover os pelos de forma muito rente à pele
- Evitar aplicação de produtos que contenham álcool (perfume, eau de toilette, éter, talco)
- Evitar adesivos plásticos na área irradiada
- Evitar esfregar e coçar

Figura 14. Radioterapia: orientações de cuidados dermatológicos

2.3. Hormonioterapia

Alguns cânceres dependem de hormônios para crescer. Hormônios são proteínas ou substâncias produzidas pelo organismo que ajudam a controlar o funcionamento de certos tipos de células. Desta forma, algumas partes do corpo dependem dos hormônios sexuais, como estrogênio, testosterona e progesterona, para funcionar corretamente. Hormônios da tireoide, cortisol, adrenalina e insulina são produzidos por diferentes órgãos ou glândulas e atuam na regulação do metabolismo (funcionamento) corporal. Diferente da cirurgia e da radioterapia, que afetam apenas determinada parte do corpo, a terapia hormonal é considerada um tratamento sistêmico porque as drogas utilizadas na terapia hormonal viajam por todo o corpo para atingir e encontrar os hormônios, com objetivos que incluem: interrupção da produção hormonal; bloqueio da ligação do hormônio às células neoplásicas; alteração da estrutura hormonal, impedindo seu funcionamento. Assim, a terapia hormonal pode ser utilizada para tratar determinado tipo de câncer que tenha relação com hormônios nos seus processos de crescimento.

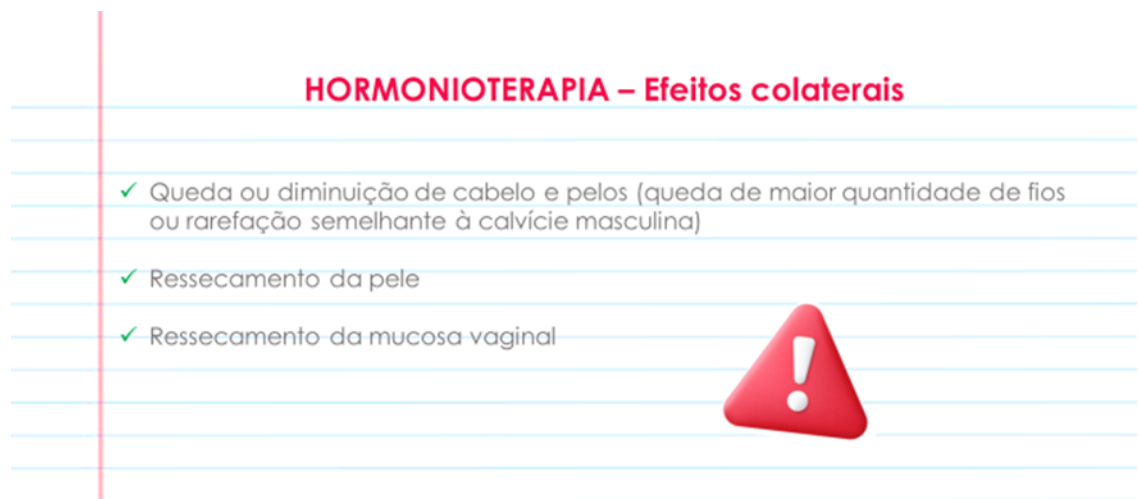


Figura 15. Hormonioterapia: eventos adversos



Orientações de cuidados - pele, cabelos e mucosa vaginal



Pele:

- O banho deve ser rápido (até 10 minutos) e com água morna (evitar os extremos de temperatura)
- Prefira sabonetes neutros (infantis ou detergentes sintéticos -syndets-, que respeitam o pH ácido da pele (entre 5 e 6))
- Sabonetes antissépticos devem ser utilizados somente se houver indicação da equipe médica
- Não esfregue a pele com bucha ou esponja

Ressecamento vaginal:

- Hidratantes vaginais à base de hialuronato de sódio (ácido hialurônico)

Queda de cabelo:

- Minoxidil tópico pode acelerar a velocidade de crescimento dos fios
- Uso de suplementos vitamínicos pode auxiliar em caso de deficiência comprovada

Figura 16. Hormonioterapia: orientações dermatológicas

2.4. Terapia alvo

A terapia alvo também denominada medicina de precisão ou medicina personalizada foi desenvolvida com o objetivo de atingir determinadas alterações ou substâncias específicas (alvos) nas células cancerígenas. A localização desses alvos ocorre através de testes realizados em materiais obtidos através de biópsia ou cirurgia, ou então pelo conhecimento presumido de que tal alteração é bastante frequente naquele tipo de tumor. Ao contrário da quimioterapia clássica que age não apenas sobre as células tumorais, mas também pode danificar células saudáveis, as terapias alvo tem como objetivo identificar determinados alvos na célula neoplásica e bloqueá-los com a finalidade de impedir o crescimento e a multiplicação da célula doente, no entanto, mesmo assim, nem sempre tais alvos são exclusivos das células tumorais, e células normais também podem tê-los, trazendo os efeitos adversos destas terapias.

Embora a terapia alvo tenha sido desenvolvida com o objetivo de ser mais precisa do que a quimioterapia clássica, os efeitos colaterais dermatológicos são aqui também frequentes, já que alguns dos alvos terapêuticos são comuns às células da pele e anexos cutâneos (principalmente os folículos pilosos (raiz dos fios de cabelo) e glândulas sudoríparas (produzem o suor)).

TERAPIA ALVO – Efeitos colaterais	
✓ Inchaço (ao redor dos olhos, pernas)	
✓ Manchas mais claras ou mais escuras no corpo	
✓ Manchas avermelhadas espalhadas pelo corpo (exantema)	
✓ Coceira	
✓ Lesões semelhantes à acne (espinhas)	
✓ Ressecamento da pele	
✓ Coceira	
✓ Queda de cabelo	
✓ Aumento da transpiração	
✓ Aumento da sensibilidade da pele à luz do sol	
✓ Alterações nas unhas: coloração diferente, inflamação ao redor da cutícula, depressões nas unhas, unha encravada, perda da unha	



Figura 17. Terapia alvo: eventos adversos

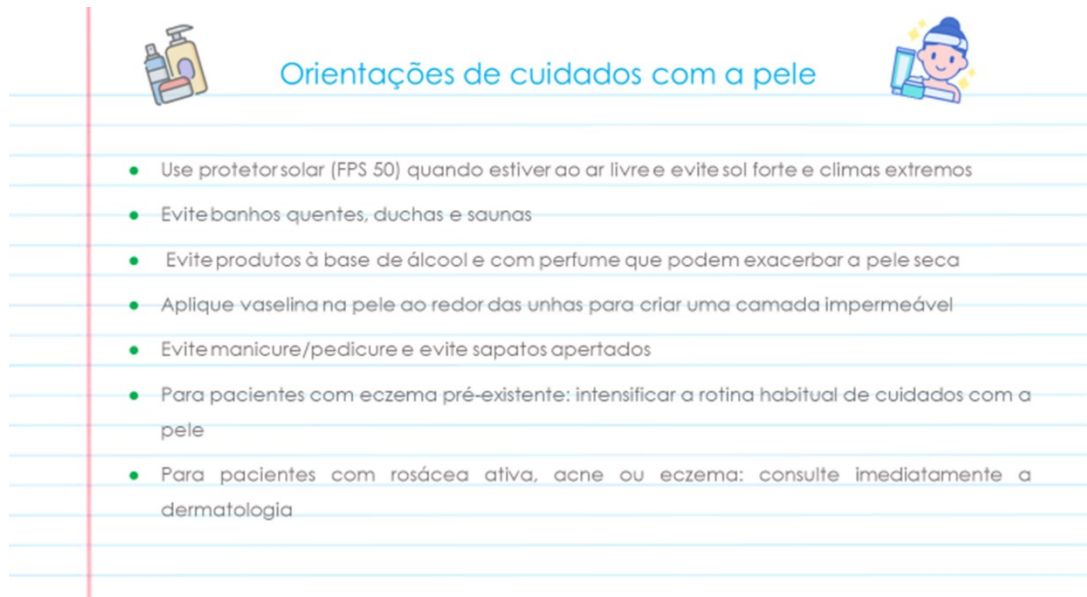


Figura 18. Terapia alvo: orientações dermatológicas

2.5. Imunoterapia

A imunoterapia atua permitindo que as células do sistema imunológico (defesa) do organismo permaneçam combatendo as células do tumor, e não deixa de ser também uma terapia alvo. Por vezes pode deixar o sistema imunológico tão ativo que acaba por atacar não somente as células cancerígenas, mas também células normais e a as da pele são uma das que mais comumente sofrem essas reações (efeitos colaterais).

IMUNOTERAPIA – Efeitos colaterais

- ✓ Prurido (coceira)
- ✓ Vermelhidão (rash) na pele
- ✓ Descamação
- ✓ Bolhas (pele e mucosas)
- ✓ Feridas na pele ou nas mucosas
- ✓ Inchaço no rosto
- ✓ Lesões semelhantes à acne (espinhas) no corpo
- ✓ Manchas brancas (vitiligo)



Figura 19. Imunoterapia: eventos adversos



Orientações de cuidados com a pele



- ✓ Mantenha sempre a pele hidratada (use a abuse de cremes hidratantes hipoalergênicos e sem odores)
- ✓ Use protetor solar (FPS 50) quando estiver ao ar livre e evite sol forte e climas extremos
- ✓ Evite banhos quentes, duchas e saunas
- ✓ Evite produtos à base de álcool e com perfume que podem exacerbar a pele seca
- ✓ Aplique vaselina na pele periungueal para criar uma camada impermeável
- ✓ Evite manicure/pedicure e evite sapatos apertados
- ✓ Para pacientes com eczema pré-existente: intensificar a rotina habitual de cuidados com a pele
- ✓ Para pacientes com rosácea ativa, acne ou eczema: consulte imediatamente a dermatologia

Figura 20. Imunoterapia: orientações dermatológicas

3. Como nasce um cosmético: as determinações da ANVISA

No capítulo anterior, você viu quais são os cuidados que devem ser tomados de acordo com os tratamentos oncológicos utilizados. A dúvida que surge a seguir é: mas existe algo específico que possa ser usado? Ou ainda: quais são os produtos que não podem ser utilizados, já que a pele durante o tratamento oncológico pode estar mais suscetível/sensível?

Aqui é importante entender como ocorre o controle dos produtos cosméticos e dermatológicos disponíveis no mercado brasileiro.

Por definição, cosméticos são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano como pele, cabelos, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e mucosa da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado.

Bom, você já deve ter percebido que a cada dia surge um novo produto cosmético destinado ao tratamento de alguma questão relacionada à pele, cabelos ou unhas, cada um alegando uma qualidade diferente ou inovadora. O mercado de cosméticos movimenta quantias enormes ao redor do mundo, sendo o Brasil, o terceiro maior consumidor de produtos de beleza ao redor do mundo, ficando atrás apenas de Estados Unidos e China. Continuamente pesquisas são realizadas para identificar gostos e necessidades de determinados grupos populacionais (adolescentes, crianças, bebês, idosos, mulheres ou homens) para que produtos com características específicas possam ser desenvolvidos e comercializados.

São essas “características específicas” que fazem com que esse mercado cresça tanto e tão rápido. E quais são essas características? Elas podem representar necessidades reais, tais como: sabonetes para peles sensíveis que tem o pH similar ao da pele, ou sabonetes que removem a oleosidade excessiva; hidratantes com uma cremosidade maior ou menor para se adequar ao gosto e necessidade do consumidor; produtos com e sem perfume. Por outro lado, essas características específicas também podem representar questões mais associadas ao consumo e ao marketing de uma marca ou produto: uma embalagem mais cara, propagandas em veículos específicos ou uma experiência de compra diferenciada, por exemplo.

O órgão governamental que controla os produtos que entram em contato com nosso corpo é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a ANVISA. É função da ANVISA promover a proteção da saúde da população, através do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados. Isso é importante para garantir que os produtos que utilizamos não estejam contaminados, sejam seguros e não causem nenhum mal à saúde, e claro exerçam o efeito desejado.



Figura 21. ANVISA: o que ela faz

Na área da saúde, a ANVISA classifica os produtos comercializados em: medicamentos, produtos para a saúde e cosméticos, sendo o controle sobre cada um desses grupos um pouco diferente.

Vamos falar aqui sobre cosméticos.

Do ponto de vista regulatório, a ANVISA classifica os cosméticos em dois grupos, com base na probabilidade de ocorrência de efeitos não desejados, formulação, finalidade, áreas do corpo a que se destinam e cuidados a serem observados. São eles:

Classe de risco grau 1: para os produtos deste grupo, a ANVISA precisa ser notificada, para saber que eles existem e serão comercializados. São produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Se caracterizam por possuir propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requerem informações detalhadas quanto ao seu modo de uso e suas restrições de uso são devido a características intrínsecas do produto. Entre eles, estão: água de colônia, água perfumada, aromatizante bucal, condicionador, esmalte, lenço umedecido (se não for antisséptico) etc.

Classe de risco grau 2: os produtos deste grupo precisam estar notificados e registrados na ANVISA. Neste caso, os produtos precisam comprovar que fazem o que prometem e que são seguros para uso. São aqueles que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia através de estudos clínicos (estudos realizados em voluntários saudáveis), bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso. Aqui estão, por exemplo: bronzeador, protetor solar, dermocosméticos (cremes antirrugas, clareadores para pele/ área dos olhos, hidratantes que restauram a barreira cutânea), alisantes (no Brasil, o formol é permitido apenas como conservante, seu uso como alisante é crime e alisantes não podem ser utilizados em crianças), gel antisséptico, repelentes.



COSMÉTICOS	
Grau 1	Grau 2
• Possuem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária • não requerem informações detalhadas quanto ao seu modo de uso. • Suas restrições de uso são devido a características intrínsecas do produto	• possuem indicações específicas • características exigem comprovação de segurança ou eficácia, • bem como informações e cuidados, • modo e restrições de uso
Exemplos: produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes: água de colônia, água perfumada, aromatizante bucal, condicionador, esmalte, lenço umedecido (se não for antisséptico)	Exemplos: bronzeador, lenços umedecidos para higiene infantil, protetor solar

Figura 22. Classificação dos cosméticos

Sei... Entendi que a ANVISA precisa exercer um controle maior sobre produtos que tem uma ação específica, mas ainda não sei como escolher produtos sem álcool, sem perfume ou suaves, conforme me orientaram a fazer durante meu tratamento...

Então, vamos aprender a decifrar um rótulo de cosmético!

4. Como entender um rótulo de cosmético

De forma extremamente simplória e resumida, com base no que aprendemos até aqui, podemos dividir a origem e a localização dos problemas da pele da seguinte forma:

- ressecamento: epiderme
- oleosidade: derme e epiderme
- manchas por excesso de melanina: epiderme
- manchas por outras causas: derme
- rugas: derme
- inflamações: derme
- tumorações: epiderme, derme e/ou hipoderme
- infecções: epiderme e derme

- cabelo, pelos e unhas: apesar de terem origem epidérmica, sua “raiz” fica mais profunda, ao nível da derme; a parte que vemos, tanto das unhas quanto do comprimento dos cabelos, é composta por queratina empilhada.

Mas lá no título está escrito que essa parte é sobre rótulo...

Sim! Imagine que você está com alguma dor: após tomar um analgésico, provavelmente a dor irá melhorar. Depois de um tempo, pode ser que ela volte. Você vai querer tomar o remédio novamente e assim, sucessivamente. Se continuar assim, você vai entrar num ciclo vicioso, até o momento em que talvez, o remédio não resolva mais sua dor e você ainda tenha algum efeito adverso pelo uso crônico de uma medicação que foi idealizada para uma solução pontual.

Assim, é importante entender a origem dos problemas para buscar a melhor forma de contorná-los.

Quando falamos de cosméticos, é importante que se entenda tanto se aquele cosmético irá de fato cumprir o que promete, quanto avaliar se o uso prolongado diante de uma determinada condição de saúde poderá trazer algum efeito indesejado.

Quando analisamos a lista de ingredientes de um produto, os nomes são esquisitíssimos, quase impronunciáveis (até pouco tempo, eles vinham descritos apenas em latim!!!) e alguns podem até ser encontrados em listas de ingredientes a serem evitados, o que pode gerar muita confusão. Nestas listas geralmente encontram-se substâncias, como corantes e conservantes, que são liberadas para uso em concentrações específicas. O uso de conservantes, por exemplo, permite a produção de alimentos e outros produtos em quantidades maiores, impede sua contaminação e, desta forma, torna-os tanto mais disponíveis quanto mais acessíveis.

Porém, questiona-se se a presença em cosméticos de substâncias consideradas disruptores endócrinos poderia exercer algum efeito cumulativo na exposição a longo prazo. Disruptores endócrinos são substâncias externas que, ao entrar em contato com o nosso organismo, seriam capazes de funcionar como hormônios e alterar o metabolismo do corpo humano.

Como as mulheres são as principais consumidoras de produtos de cuidados pessoais, estão desproporcionalmente mais expostas a estes produtos químicos, destacando-se a exposição que ocorre entre as adolescentes. Um estudo descobriu que uma mulher adulta média utiliza aproximadamente 12 produtos de cuidados pessoais individuais por dia, enquanto uma adolescente média utiliza 17.



Figura 23. Disruptores endócrinos

Portanto, vamos ver ao que devemos prestar atenção num rótulo de cosmético.

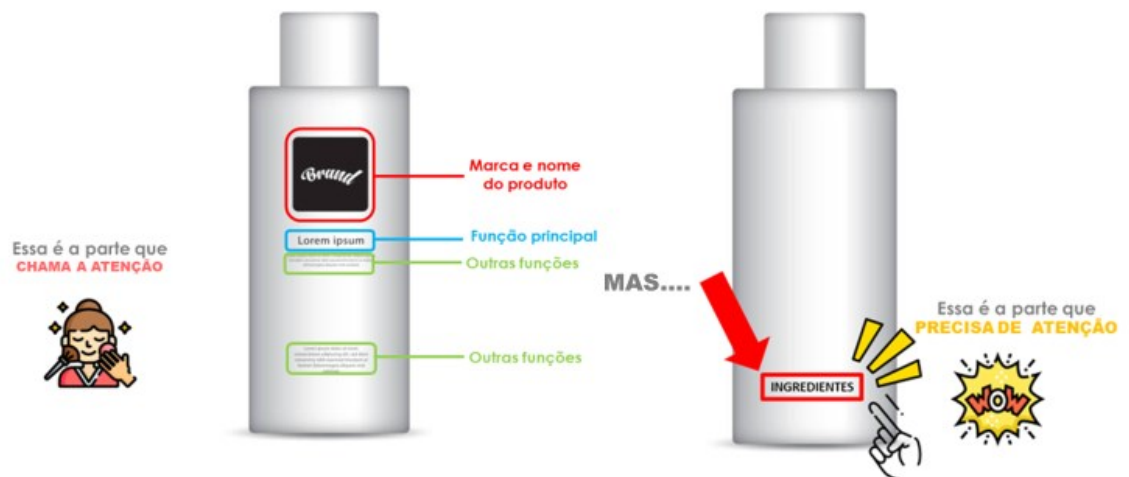


Figura 24. Rótulo e suas informações

Como é possível ver na imagem acima, a parte da frente do rótulo, que é a mais chamativa para o consumidor, traz o nome do produto e suas funções, porém a parte dos

ingredientes que geralmente está na parte de trás do rótulo ou na caixa, é a que mais nos interessa, pois ela traz a composição do produto.

A ordem dos ingredientes vem descrita na ordem decrescente de sua concentração, ou seja, o primeiro ingrediente da lista é o mais abundante (em cosméticos, geralmente é a água) e o último é o que se encontra em menor concentração (geralmente fragrância). Saber reconhecer ingredientes e sua posição numa fórmula permite ter uma ideia de como aquele produto irá agir e se cumprirá as promessas que traz na parte da frente do rótulo. Reconhecer ingredientes, porém, é algo específico e que não faz parte da rotina da maioria das pessoas.

De qualquer forma, é importante que se tenha atenção a alguns ingredientes específicos para que se possa fazer escolhas melhores ao longo do tratamento oncológico. Optar por produtos naturais pode parecer uma escolha mais saudável, porém estes produtos costumam ter um custo mais alto e vida útil menor, já que diversos ingredientes sintéticos ajudam a evitar a contaminação dos produtos por bactérias e fungos.

A IARC (*International Agency for Research on Cancer*, Agência Internacional de Pesquisa em Câncer) é uma agência intergovernamental que faz parte da OMS (Organização Mundial da Saúde), cuja função é conduzir e coordenar investigações sobre as causas das diferentes formas de câncer. A IARC classifica as substâncias com potencial cancerígeno em 5 categorias. Essa classificação se baseia nas evidências existentes de carcinogenicidade, não no aumento relativo do risco de câncer devido à exposição, ou quantidade de exposição necessária para causar câncer. Assim, por exemplo, podem existir evidências que determinada substância seja cancerígena, mas a probabilidade de aparecimento de câncer por tal substância também está relacionada ao período de tempo que houve a exposição e a quantidade da substância, ou seja, a exposição a determinado carcinógeno por longo tempo e em baixa concentração pode aumentar muito pouco a probabilidade de aparecimento de um câncer; por outro lado, a mesma substância pode causar câncer se a exposição for em grandes quantidades, ainda que por curto período.

Classificação de carcinógenos IARC	
Grupo 1	- cancerígeno para seres humanos; - há evidência suficiente para concluir que pode causar câncer em humanos
Grupo 2A	- Provavelmente cancerígeno para seres humanos; - Existem fortes evidências de que pode causar câncer em humanos, mas, atualmente, não é conclusivo
Grupo 2B	- Possivelmente cancerígeno para seres humanos; - Há alguma evidência de que pode causar câncer em humanos, mas neste momento está longe de ser conclusivo
Grupo 3	- Não classificável como carcinogênico em humanos; - Não há nenhuma evidência, neste momento, de que cause câncer em seres humanos
Grupo 4	- Provavelmente não carcinogênico para humanos; - Existem fortes evidências de que não cause câncer em humanos

Figura 25. Classificação de carcinógenos IARC

Dos 113 agentes listados pela IARC como conhecidos carcinógenos humanos (Grupo 1), pelo menos 11 foram ou são atualmente usados em produtos de cuidados pessoais: formaldeído, fenacetina, alcatrão de carvão, benzeno, óleos minerais não tratados ou levemente tratados, metilenoglicol, óxido de etileno, cromo, cádmio e seus compostos, arsênico e sílica cristalina ou quartzo.

Durante o tratamento oncológico, como visto anteriormente, a pele pode ficar mais sensível, de modo que é importante evitar o uso de ácidos e produtos que contenham perfume/ fragrâncias na formulação para também evitar o desenvolvimento de alergias.

Lista de substâncias que não devem estar presentes em produtos de uso pessoal
Formaldeído
Fenacetina
Alcatrão de carvão
Benzeno
Óleos minerais não tratados ou levemente tratados
Metilenoglicol
Óxido de etileno
Cromo
Cádmio e seus compostos
Arsênico
Sílica cristalina ou quartzo



Figura 26. Substâncias que não devem estar presentes em produtos de uso pessoal

5. Fotoproteção

A pele é uma barreira importante que protege o corpo humano do estresse ambiental. A exposição solar direta é um dos fatores mais agressivos para a pele humana, devido a sua energia e capacidade de geração de radicais livres, substâncias que podem ser danosas.

A quantidade de melanina na pele depende do fototipo: quanto maior o fototipo, mais facilmente a pele se bronzeia, menos se queima e, portanto, maior é a capacidade de produção de melanina. Os fototipos variam de I a VI e devem ser avaliados de acordo com a reação da pele desprotegida à exposição solar, sendo a pele fototipo I aquela que sempre queima e nunca bronzeia e a pele fototipo VI, a que nunca queima e sempre bronzeia.

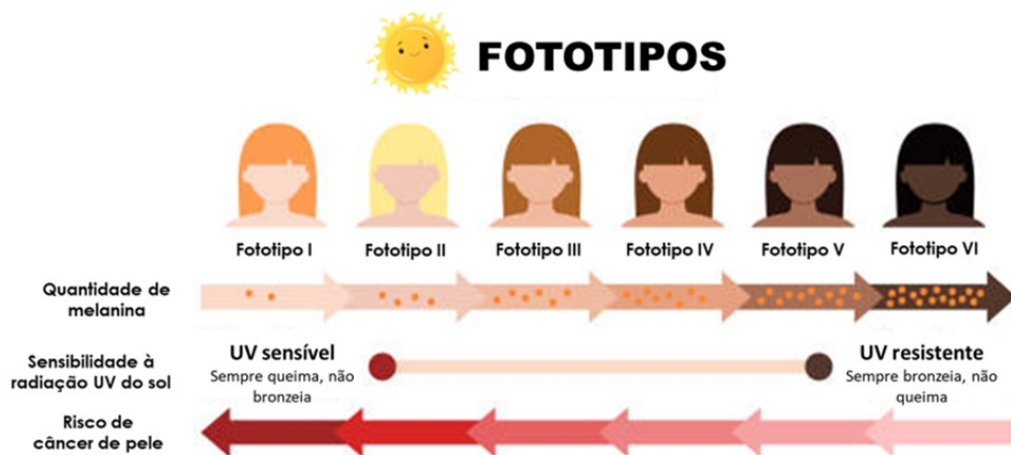


Figura 27. Fototipos - Adaptado de: www.istock.com

Indivíduos de pele clara devem estar particularmente atentos à proteção contra os raios ultravioleta do tipo B (UVB), pois há alto risco de queimaduras solares com danos ao DNA celular e aumento do risco de câncer de pele. Por outro lado, indivíduos que têm a pele mais escura apesar de serem naturalmente mais protegidos contra a ação do UVB, são mais propensos à hiperpigmentação induzida pela luz visível (LV) e UVA. Desta forma, a proteção contra UVA, LV e infravermelho pode ser útil para todos os fototipos de pele, já que esses comprimentos de onda têm ação profunda na pele e são responsáveis pelo

fotoenvelhecimento, por destruição das fibras de colágeno e elastina (por UVA), hiperpigmentação e manchas (por UV) principalmente naqueles pacientes que se bronzeiam com mais facilidade e danos ao DNA celular (por UVA) com aumento do risco futuro de desenvolvimento de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas.

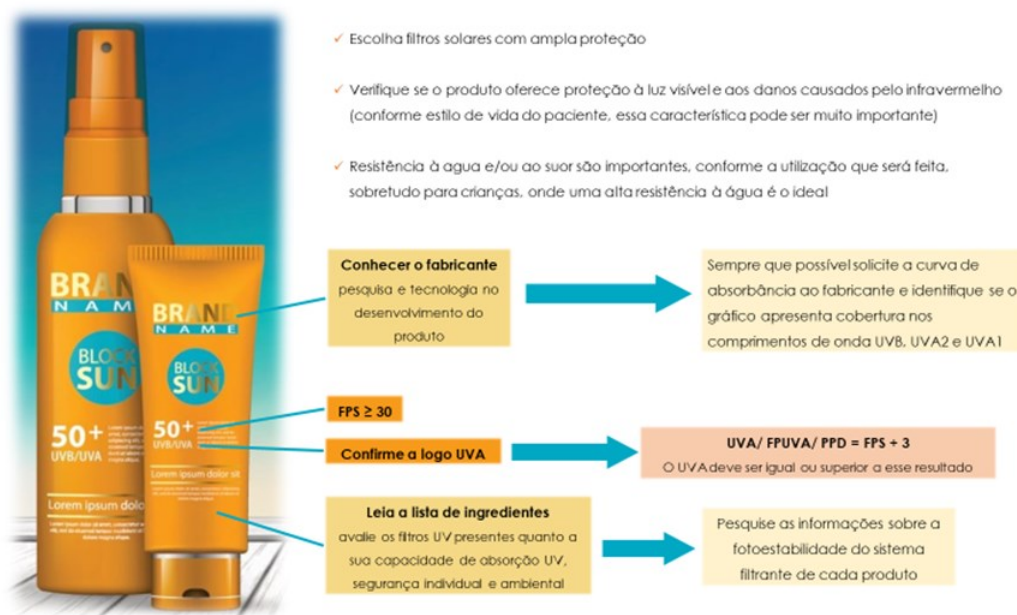


Figura 28. Entendendo o rótulo de um protetor solar - Adaptado de: Addor FAS, Barcaui CB, Gomes EE, Lupi O, Marçon CR, Miot HA. Sunscreen lotions in the dermatological prescription: review of concepts and controversies. An Bras Dermatol. 2022 Mar-Apr;97(2):204-222. doi: 10.1016/j.abd.2021.05.012. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35039207; PMCID: PMC9073257

Em relação à fotoproteção propriamente dita, medidas gerais englobam buscar sombra quando ao ar livre, além do uso de roupas, chapéus e óculos escuros, além do uso do protetor solar. Em relação à quantidade ideal a ser aplicada, recomenda-se que, para obter o fator de proteção descrito na embalagem, sejam aplicados 2g/cm², quantidade que corresponde às condições de ensaio do fator de proteção solar (FPS). De maneira prática, recomenda-se a aplicação da regra da colher de chá (uma colher de chá de protetor solar para rosto e pescoço; uma colher para cada braço, duas colheres para a parte anterior do tronco, duas para o dorso e duas para cada perna) ou reaplicação dentro de uma hora.



Figura 29. Regra dos 2 dedos para aplicação da quantidade adequada de protetor solar
Adaptado de: www.istock.com



Figura 30. Regra da colher de chá para aplicação do protetor solar. Adaptado de: Isedeh P, Osterwalder U, Lim HW. Teaspoon rule revisited: proper amount of sunscreen application. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2013 Feb;29(1):55-6. doi: 10.1111/phpp.12017. PMID: 23281699.

6. Dúvidas dermatológicas frequentes dos pacientes

6.1. Meu cabelo vai cair? O que devo fazer?

Sentir-se bem consigo mesmo durante o tratamento do câncer pode ser desafiador, especialmente por conta das mudanças físicas que acontecem no corpo. Uma dessas alterações pode ser a perda de cabelo como efeito colateral do tratamento. Ela ocorre quando o tratamento danifica as células que ajudam o cabelo a crescer e pode acontecer com alguns tipos de quimioterapia, terapia-alvo, radioterapia e transplante de medula óssea/células-tronco.

Como cada pessoa é diferente, é importante perguntar à equipe médica se o cabelo irá cair e se essa queda será gradual ou rápida e quando irá ocorrer. Na maioria das vezes, ela começa dentro de 1-3 semanas de tratamento e torna-se mais perceptível de 1 a 2 meses após o início da terapia. O couro cabeludo pode ficar muito sensível a lavagem ou escovação. Mas o cabelo muitas vezes começa a crescer de volta antes mesmo do tratamento terminar.

É normal ficar chateado por perder o cabelo. Ajuda saber que o cabelo volta a crescer, e que existem medidas que podem tornar essa perda menos dolorosa.

A touca de resfriamento pode ser uma opção, mas é importante conversar sobre os prós e contras de sua utilização, já que alguns efeitos colaterais podem ocorrer como dor de cabeça, dor no couro cabeludo e desconforto no pescoço e ombros. Ainda existem algumas perguntas sem resposta sobre a segurança da hipotermia do couro cabeludo. Existe a preocupação de que o frio possa impedir que a quimioterapia alcance células cancerígenas perdidas à espreita no couro cabeludo. Alguns acreditam que o resfriamento do couro cabeludo pode proteger as células cancerosas lá e permitir que elas sobrevivam à quimioterapia e continuem crescendo. Mas em pessoas que usaram hipotermia no couro cabeludo, relatos de câncer no couro cabeludo têm sido raros. Contudo, mais estudos são necessários para responder a perguntas sobre segurança a longo prazo.

Além disso, o sucesso da hipotermia no couro cabeludo pode estar relacionado ao tipo de quimioterapia utilizada, à dosagem da quimioterapia e à forma como a pessoa tolera o frio.

Algumas pesquisas também sugeriram que pessoas com uma camada de cabelo mais grossa podem ser mais propensas a perder cabelo do que aquelas com uma camada mais fina de cabelo. Isso pode ser porque o couro cabeludo não resfria o suficiente devido ao efeito isolante do cabelo.

Uma outra opção pode ser cortar o cabelo bem curtinho ou até mesmo raspá-lo totalmente, o que permite o uso de perucas ou turbantes. Caso o cabelo fique muito fino ou desapareça totalmente, é importante proteger adequadamente o couro cabeludo tanto do sol, quanto do frio e do calor. Ao ar livre, utilize um protetor solar com FPS igual ou maior a 50, além de cobrir a cabeça com um chapéu, boné ou lenço tanto para protegê-la do sol quanto para aquecê-la no frio.

Quando o cabelo volta a crescer, 30-60 dias após o término do tratamento, é normal que ele seja mais frágil ou quebradiço. O novo cabelo também pode ser mais crespo ou liso, mais grosso ou mais fino – ou até mesmo de uma nova cor. Geralmente essa mudança é passageira; com o tempo, muito provavelmente ele voltará a ser como era antes do tratamento.

Tecnicamente, para fazer um alisamento ou relaxamento, seriam necessários pelo menos 5cm de comprimento. Porém, na prática, recomenda-se que o cabelo esteja com pelo menos 10cm de comprimento e que esteja com boa qualidade para que qualquer tipo de processo químico seja realizado (alisamento, relaxamento, escova progressiva e afins). Isso porque esses processos utilizam químicas muito fortes que quebram e deformam a estrutura do fio de cabelo. Mesmo quando realizado com cuidado, o processo é agressivo aos cabelos e sobrecarrega demais os novos fios. Deve-se também evitar o uso excessivo de secador e chapinha, tranças e apliques que puxem demais o cabelo.

Com relação à coloração, o ideal é esperar até que o fio tenha pelo menos 5cm de comprimento e realizar um teste de sensibilidade na pele para evitar alergias e optar por tinturas com pigmentos naturais.

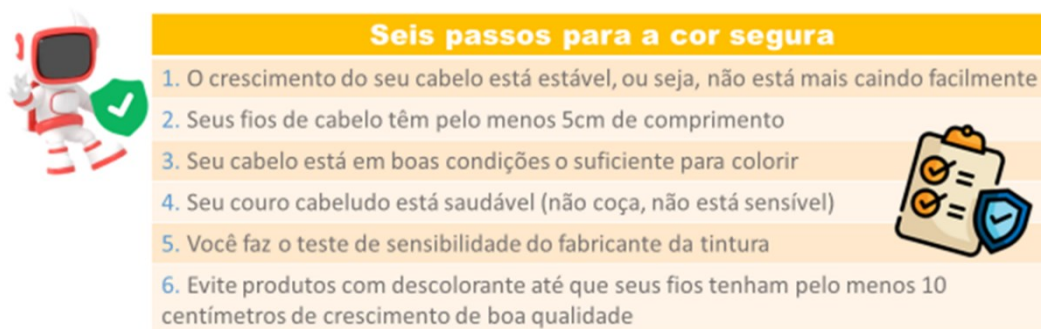


Figura 31. Passos a seguir antes de pintar o cabelo

Se o seu cabelo não atender aos pontos 1 a 5, é melhor esperar um pouco mais e optar por corantes temporários usados para camuflagem (sprays ou pós) que saem com água. Há pouco risco de reações alérgicas a corantes temporários, pois eles não contêm os ingredientes parafenilenodiamina (PPD) ou quaisquer ativadores, como o peróxido de hidrogênio (água oxigenada).

Ponto importante a ser citado é que dados estatísticos estimam que, nos Estados Unidos e na Europa, 50%–80% das mulheres e 10% dos homens com 40 anos ou mais tingem os cabelos. Socialmente, a cor e a forma do cabelo podem falar muito. E esse mercado é extremamente lucrativo: atualmente, o valor de mercado da indústria global de tinturas, alisantes e permanentes é de aproximadamente 30 bilhões de dólares, com previsão de alcançar cerca de 42 bilhões de dólares nos próximos anos.

Muito se discutiu acerca da toxicidade e possível correlação entre o uso desses produtos químicos capilares e aumento do risco de desenvolvimento de certos tipos de câncer, especialmente câncer de bexiga, mama e leucemia. Dados recentes têm mostrado que o uso de tinturas permanentes de cabelo, produtos para relaxamento e alisamento podem contribuir para o aumento do risco de cânceres relacionados a hormônios e tumores de mama com características mais agressivas.

Produtos capilares (e outros produtos de higiene pessoal) podem ser fontes ambientais de exposição a desreguladores endócrinos (DE) e compostos mutagênicos e/ou genotóxicos, que são suspeitos de contribuir para o processo de desenvolvimento do câncer de mama (carcinogênese mamária). Embora esses produtos sejam destinados a uso tópico,

seus subprodutos químicos podem ganhar acesso sistêmico através da pele. Estudos como o Women's Circle of Health, Ghana Breast Health Study e o Sister Study avaliaram hábitos capilares entre mulheres brancas e negras dos Estados Unidos, incidência de câncer de mama, útero e ovário e suas características e concluíram que o uso de alisantes/ relaxamento por mais de 10 anos; início do uso antes dos 12 anos de idade e uso concomitante em salão e domiciliar se correlacionam positivamente com tumores de mama maiores (>2cm) e inicialmente mais agressivo e aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário.

Além disso, embora achados de vários estudos epidemiológicos tenham historicamente sugerido que o uso de tintura capilar está associado ao aumento do risco de neoplasias hematopoiéticas e câncer de bexiga, dados emergentes sugerem uma associação positiva com câncer de mama também, o que parece encontrar justificativa em produtos como a parafenilenodiamina das tinturas capilares, quanto no peróxido de hidrogênio das tinturas permanentes.

Um estudo que juntou as informações de vários estudos (chamado de meta-análise) examinando a associação entre uso de tintura de cabelo e risco de câncer de mama, sugeriu uma relação dose dependente.

Outro ponto relevante diz respeito à exposição ocupacional entre cabeleireiros, a essas substâncias. O formaldeído presente em alguns produtos alisantes, já foi reconhecido como carcinogênico (capaz de induzir o câncer) e seu uso banido devido ao seu potencial maligno para doenças respiratórias e hematológicas, representando um risco tanto para o usuário quanto para o profissional. Sua inalação crônica está relacionada a aumento de incidência de malignidades e a exposição aguda pode causar lesões na pele que variam de queimaduras e eczema (vermelhidão) leve até necrose (morte de células da pele), além de linfadenopatia (surgimento de ínguas, gânglios), dores de cabeça, conjuntivite alérgica, lesões respiratórias e até insuficiência renal aguda.

Um estudo realizado no Brasil analisou produtos alisantes disponíveis no mercado e identificou concentrações de formaldeído entre 3 e 11% em suas composições, ou seja, até 54 vezes acima do limite de 0,2% permitido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O odor característico do formaldeído associado à irritação de olhos e orofaringe

(garganta) deve levar à suspensão imediata do procedimento, pois indica a presença de concentrações muito altas de formaldeído no produto e, portanto, risco à saúde.

Portanto, o ideal é optar por tinturas naturais (a base de henna, por exemplo) e estilos de cabelo que evitem a exposição a produtos com substâncias químicas potencialmente deletérias.

Um cabeleireiro pode auxiliar indicando o melhor corte, penteado e produtos enxaguáveis que permitam a melhor forma de estilizar o cabelo.

6.2. Posso usar maquiagem e cosméticos?

Como vimos anteriormente, a pele funciona como uma barreira que impede que a maioria das substâncias que entram em contato com ela sejam absorvidas pelo sangue e exerçam algum efeito no corpo. Contudo, também vimos que algumas substâncias presentes em maquiagens, itens de higiene pessoal e cosméticos, como conservantes e nano partículas podem exercer algum efeito deletério. Não há dados acerca da quantidade e tempo de exposição necessários para que algum efeito indesejado aconteça.

Portanto, alguns cuidados devem ser seguidos sempre, independente da fase do tratamento em que se esteja:

Cuidados gerais com a pele	
1. O banho deve ser rápido (até 10 minutos) e com água morna (evitar os extremos de temperatura)	
2. Prefira sabonetes neutros (infantis ou detergentes sintéticos -syndets-, que respeitam o pH ácido da pele: entre 5 e 6)	
3. Sabonetes antissépticos devem ser utilizados somente se houver indicação da equipe médica	
4. Não esfregue a pele com bucha ou esponja	
5. Atenção aos sinais de ressecamento da pele, principalmente nos períodos de clima frio e seco: coloração esbranquiçada, acinzentada, descamação, aspecto de "pele empoeirada", coceira. Diante de qualquer um desses sinais, aplique creme hidratante, de preferência sem cor e sem perfume e persistindo consulte um profissional da saúde.	
6. O melhor momento para aplicar o creme hidratante é até 3 minutos depois do banho, com a pele ainda um pouco úmida	
7. Quando utilizar maquiagem, nunca se esqueça de removê-la. A permanência desses produtos sobre a pele, pode obstruir os poros causando acne, alergias e irritações. Além disso, não se sabe ao certo, o que o acúmulo de determinados componentes desses produtos no folículo pode causar no longo prazo.	
8. Não utilize produtos vencidos	
9. Ao buscar informações na internet, procure por fontes confiáveis, como sites e páginas institucionais	

Figura 32. Orientações dermatológicas que todo mundo pode seguir

6.3. No que preciso prestar atenção ao ler a embalagem de um cosmético?

Como encontrar produtos cosméticos mais seguros:

Pode parecer quase impossível encontrar algum produto que seja seguro, contudo, antes de trocar todos os cosméticos, é importante avaliar quais os riscos embutidos na composição de determinado produto e a intensidade da exposição. Aplicativos como “OnSkin”, “ThinkDirty” e a extensão “Clearya” trazem a composição de diversos produtos encontrados no mercado e fazem uma classificação quanto a sua segurança e toxicidade de sua composição. Apesar de estarem em inglês, é possível encontrar vários produtos disponíveis no mercado brasileiro através da marca ou descobrir a segurança da composição de algum produto escaneando seu código de barras.

É importante também tomar cuidado com alegações orgânicas ou naturais de produtos disponíveis no mercado. Afinal, natural nem sempre significa seguro, e sintético ou artificial nem sempre significa prejudicial.

Outro ponto de atenção é a fragrância ou perfume. Há mais de 3000 substâncias que podem compor uma fragrância, algumas passíveis de desencadear efeitos indesejáveis sobre a saúde e que não precisam constar no rótulo.

Como orientação geral, quando for comprar cosméticos e produtos de uso pessoal, procure evitar aqueles que contenham na lista de ingredientes as 20 substâncias químicas a seguir:

Lista dos 20 ingredientes que devem ser evitados em cosméticos	
1. Acrilatos (Acrylates, EMA, MMA)	
2. Alquilfenóis (Alkylphenols; procure por: nonylphenol, octylphenol, hectaphenol)	
3. Benzofenona (Benzophenone)	
4. Compostos butilados (Butylated compounds, BHA, BHT)	
5. Carbon black	
6. Diazolidinylurea	
7. DMDM hydantoin	
8. Parabenos (parabens)	
9. Etanolaminas (Ethanolamines; DEA, TEA, MEA)	
10. Formaldeído (Formaldehyde)	
11. Fragrância, perfume (Fragrance, parfum)	
12. Homosalato (homosalate)	
13. Octinoxato (octinoxate)	
14. PTFE	
15. Ftalatos (phtalates)	
16. o, m e p-fenilenodiamina (o, m ou p-phenylenodiamine)	
17. Quaternium-15	
18. Resorcinol	
19. Tolueno (toluene)	
20. Trifenilfosfato (Triphenylphosphate; TPP, TPHP)	

Figura 33. Evite cosméticos que contenham esses ingredientes

Para os produtos a seguir, evite os que contenham na composição, as substâncias descritas.

Lista de substâncias a serem evitadas por tipo de produto	
Hidratante 	• Poliacrilamida (possível contaminação por acrilamida) • PTFE (possível contaminação por PFOA) • Petrolato (possível contaminação por PAH) • Filtros UV (octinoxato, oxibenzona, homosalato)
Protetor solar 	• Benzofenona • Homossalato • Octinoxato • Oxibenzona • Padimate O • Ácido para-aminobenzóico (PABA)
Xampu 	• Compostos de etanolamina (cocamida DEA, MEA, TEA e outros) • Parabenos (por exemplo, butilparabeno) • Filtros UV (octinoxato, oxibenzona) • Conservantes liberadores de formaldeído (diazolidinil ureia, imidazolidinil ureia, quatérnio-15, DMDM hidantoína) • Lauril éter sulfato de sódio e outros compostos -eth (possível contaminação por 1,4-dioxano ou óxido de etileno)
Condicionador 	• Compostos de etanolamina (cocamida DEA, MEA, TEA e outros) • Parabenos (por exemplo, butilparabeno) • Conservantes liberadores de formaldeído (diazolidinil ureia, imidazolidinil ureia, quatérnio-15, DMDM hidantoína) • Lauril éter sulfato de sódio e outros compostos -eth (possível contaminação por 1,4-dioxano e óxido de etileno) • Nonoxinóis (possível contaminação por 1,4-dioxano ou óxido de etileno) • Óleo de semente de algodão hidrogenado (possível contaminação por arsênico)
Tintura de cabelo 	• Resorcinol • p-fenilenodiamina • tolueno • acetato de chumbo • Etanolaminas (cocamida DEA e outras)
Fragrância 	A palavra 'fragrância' no rótulo de um produto pode esconder dezenas de produtos químicos, muitas vezes tóxicos.
Cosméticos Coloridos (Blush, pós faciais, sombra para os olhos etc) 	• Dióxido de titânio (inalável, nanométrico) • Negro de fumo • PTFE (possível contaminação por PFOA) • Talco • BHA • Silica • Conservantes liberadores de formaldeído (imidazolidinil ureia, quatérnio-15)
Clareadores de pele 	• Hidroxitolueno butilado; BHT • Cetearéth-20 (contaminação por 1,4-dioxano) • Hidantoína DMDM (liberador de formaldeído) • Padimate O (contaminação por nitrosamina) • Hidroquinona

Figura 34. Ingredientes a serem evitados por tipo de cosmético

Portanto, é importante:

1. Ler os rótulos: Verifique os ingredientes nos rótulos para evitar os produtos químicos preocupantes acima, encontrados em produtos de higiene corporal.
2. Simplificar: Escolha produtos com listas de ingredientes mais simples e menos produtos químicos sintéticos. Selecione produtos que divulguem totalmente seus ingredientes de fragrância.
3. Minimalismo: Usar menos produtos é a maneira mais fácil e barata de reduzir o risco, minimizando a exposição a produtos químicos nocivos em cosméticos.

6.4. O que posso e não posso (esmalte, cutícula, tintura de cabelos, cílios postiços, unhas artificiais) e por quê?

Assim como os fios de cabelo, as unhas são compostas por moléculas de queratina empilhadas.

Desde que não haja nenhum tipo de alergia conhecida, a esmaltação comum não traz nenhum problema. Orientação importante é não remover as cutículas, pois estas funcionam como proteção contra a entrada de microrganismos que podem levar a alguma infecção e, preferencialmente, utilizar instrumentos próprios (alicate e mesmo o esmalte) em salões de beleza.

Ponto controverso é a utilização das unhas em gel que são uma tendência atual. A utilização de lâmpadas ultravioleta (UV) ou de diodo é uma etapa crucial desse tipo de manicure. Estas lâmpadas emitem comprimentos de onda entre 340 e 380nm que ajudam o esmalte a secar e endurecer. A literatura atual sobre o risco dessas lâmpadas UV causarem câncer de pele é limitada e controversa. Se por um lado sabe-se que as lâmpadas de unha usadas emitem principalmente radiação UVA, que é conhecida por desempenhar um papel na patogênese do câncer de pele, por outro lado, um estudo utilizando unhas de cadáveres humanos constatou que a lâmina ungueal bloqueia completamente os raios UVB e permite

que apenas 0,5% a 2,5% dos raios UVA penetrem. A substância chamada de eumelanina é responsável por essa fotoproteção, que absorve, reflete e espalha os raios Ultravioleta (RUV). Estima-se que, múltiplas visitas ao salão com cerca de oito a 208 sessões de lâmpada UV de unha ainda impõem apenas um baixo risco cancerígeno. Por outro lado, outro estudo concluiu que menos de 10 minutos de RUV de lâmpadas de unha é igual à dose de energia recomendada para um dia inteiro. Sabe-se que existe um risco significativo entre bronzeamento artificial e câncer de pele não melanoma, que é atribuído ao elemento UV do bronzeamento. Pesquisas focadas em dispositivos de bronzeamento emissores de UV os classificaram como cancerígenos (causadores de câncer). Embora faltem pesquisas sobre o risco carcinogênico da luz UV emitida durante as manicures de gel, pode-se argumentar que qualquer forma de exposição repetida à radiação UV poderia ter um potencial carcinogênico. Para mitigar esse risco potencial, um protetor solar de amplo espectro ou uma luva com proteção UV podem ser utilizados nas mãos se houver o desejo de utilizar unhas em gel.

O uso de unhas autoadesivas não é contraindicado, mas é importante manter as mãos secas e remover os adesivos quando houver qualquer sinal de descolamento. O acúmulo de umidade pode favorecer o aparecimento de infecções por fungos.

Não se esqueça das seguintes recomendações:



Orientações de cuidados com as unhas	
✓	Procure marcas e formulações de esmaltes menos tóxicas.
✓	Habitue-se a levar seu próprio esmalte (mais seguro) para o salão
✓	Limite o uso de esmaltes, especialmente por crianças.
✓	Experimente polir as unhas em vez de esmalotá-las.
✓	Gestantes devem aplicar e remover o esmalte em área bem ventilada.
✓	Trabalhadores de salões de beleza devem usar máscaras faciais ao trabalhar com esmaltes que contenham tolueno e, se possível, devem trabalhar apenas com esmaltes que não contenham tolueno.
✓	Procure por esmaltes que sejam: • 3-free (sem tolueno, DBP, formaldeído), • 4-free (3free + sem cânfora), • 5-free (4free + sem liberadores de formaldeído), • 7-free (5free + sem petrolatos nem conservantes)



Figura 35. Orientações de cuidados com as unhas

Cílios:

Reserve o uso de cílios postiços para situações especiais, já que a cola pode sensibilizar a pele e causar alergias e lembre-se que quando estiver em tratamentos com potencial de queda de cabelo, o cílio também é um tipo de pelo e, portanto, assim como o cabelo pode cair e ficar mais frágil.

6.5. Posso tomar sol?

A exposição ao ar livre é saudável e recomendada até as 9 horas e após as 16 horas. No período entre as 9 e 16 horas, há grande variação da incidência da radiação ultravioleta que atinge seu pico entre 11 e 14 horas.

É importante lembrar que certos tratamentos para determinados tipos de câncer podem deixar a pele mais sensível, portanto é importante respeitar os horários recomendados de exposição e, sempre que sair ao ar livre, utilizar roupas de manga longa, chapéus, bonés e óculos escuros. Alguns aplicativos de previsão de tempo já trazem o índice UV com a recomendação de proteção necessária.

Uma informação interessante é que vidros bloqueiam boa parte da radiação ultravioleta B (aquela que afeta principalmente a epiderme), mas permitem a passagem da radiação ultravioleta A (que tem ação na derme). Portanto, pessoas que ficam em ambientes fechados, mas próximas a janelas ou outros tipos de vidros que permitam a passagem da luminosidade do sol, também devem criar o hábito de aplicar protetor solar, sobretudo os de amplo espectro, que protegem tanto contra a radiação UVB quanto contra UVA. Essa informação vem descrita na embalagem como: “amplo espectro” ou FPS e UVA+.

O ÍNDICE UV	O QUE FAZER
EXTREMO 	Há necessidade de proteção intensa. Evite se expor ao sol nas horas próximas ao meio-dia. Camiseta, filtro solar, óculos escuros e chapéu são extremamente necessários
MUITO ALTO 	
ALTO 	
MODERADO 	
BAIXO 	Não há necessidade de proteção. Mas procure uma sombra nas horas próximas ao meio-dia.

Figura 36. Orientações de proteção solar de acordo com o índice UV - Retirado de: Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, Ayres EL, Addor FA, Miot HA, Ponzio H, Duarte I, Neffá J, Cunha JA, Boza JC, Samorano Lde P, Corrêa Mde P, Maia M, Nasser N, Leite OM, Lopes OS, Oliveira PD, Meyer RL, Cestari T, Reis VM, Rego VR; Brazilian Society of Dermatology. Brazilian consensus on photoprotection. An Bras Dermatol. 2014 Nov-Dec;89(6 Suppl 1):1-74. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143971. PMID: 25761256; PMCID: PMC4365470.

O hábito de se expor ao sol com a finalidade de mudar a cor da pele é altamente contraindicado, independentemente de estar ou não sob cuidados oncológicos, pois aumenta o risco de câncer de pele, sobretudo para pessoas de pele e/ou olhos claros.

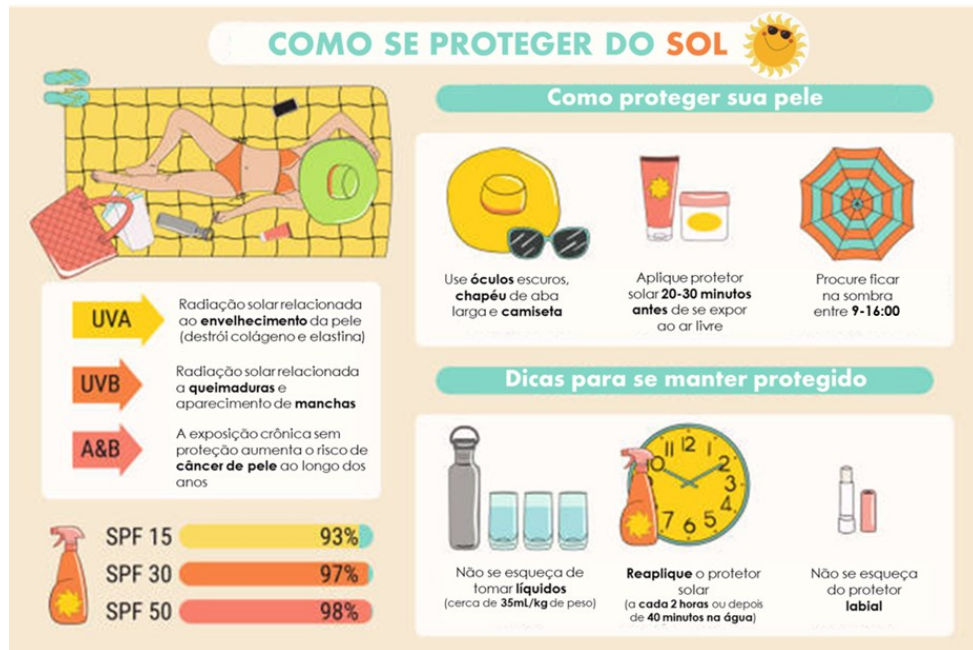


Figura 37. Orientações de proteção solar - Adaptado de: www.istock.com

6.6. Posso fazer maquiagem definitiva e tatuagem?

Tatuagens podem ser temporárias ou permanentes. As tatuagens temporárias geralmente são feitas com henna, permanecem por 2 a 4 semanas e, em alguns casos, podem causar reações alérgicas.

Nas tatuagens permanentes, ocorre deposição de pigmento na derme, o que resulta em estímulo à imunidade humoral e celular, tanto local quanto sistêmica, podendo resultar em efeitos adversos indesejados tanto por conta da ruptura da barreira cutânea quanto pela ação tóxica de determinados componentes das tintas.

A tinta preta é a mais utilizada nas tatuagens definitivas e apresenta componentes carcinogênicos como o carbon black (negro de fumo), substância que induz a resposta inflamatória com efeitos com potencial para alterações nas células que podem ser fatores para o câncer. A tinta vermelha, segunda mais frequente em uso, está mais frequentemente relacionada a reações alérgicas, possivelmente relacionadas à fotossensibilização pelo cádmio. A tinta branca é composta principalmente por partículas grandes de dióxido de titânio e está relacionada a um baixo número de reações alérgicas.

As tintas coloridas utilizadas nas tatuagens permanentes são compostas principalmente por elementos orgânicos, pigmentos azo ou policíclicos que podem conter impurezas como aminas aromáticas, que são compostos cancerígenos. Devido à sua composição química, as complicações cutâneas são mais frequentemente relacionadas às tatuagens coloridas.

As tatuagens dérmicas implicam em lesões de pele, o que contribui para que os microrganismos passem pela barreira epidérmica. No processo de tatuagem, quando a agulha penetra na derme, entra em contato com os vasos sanguíneos e linfáticos da pele, o que pode levar a infecções localizadas ou sistêmicas. Essas infecções podem ser causadas pelo uso de tinta contaminada, diluentes não estéreis, desinfecção inadequada da pele a ser tatuada, esterilização inadequada dos instrumentais, uso de equipamentos previamente utilizados ou cuidados inadequados durante o processo de cicatrização.

Apesar da realização de tatuagens não ser recomendada do ponto de vista dermatológico, devido ao risco de infecções, reações alérgicas e aos efeitos nocivos que algumas substâncias de pigmentos podem trazer; em algumas situações, a tatuagem pode auxiliar na recuperação da autoestima, como a tatuagem da aréola como etapa da reconstrução mamária. Algumas pessoas optam por fazer a micropigmentação de sobrancelhas, por exemplo, antes de iniciar o tratamento.

Qualquer que seja a opção, é importante conversar com a equipe médica. Tatuagens que contenham metais ferrosos podem atuar como condutoras de calor e causar uma queimadura durante a realização de ressonância magnética, podendo impedir a realização do exame. Outros pigmentos podem se acumular nos gânglios linfáticos e gerar confusão sobre comprometimento de linfonodos durante uma cirurgia, o que pode alterar a conduta médica.

Portanto, além de buscar locais adequados, com higiene impecável, é importante conversar com a equipe médica antes da realização desses procedimentos, para que uma decisão consciente possa ser tomada.

6.7. Posso fazer depilação?

Durante o tratamento, prefira aparar os pelos para manter a integridade da pele e evitar infecções. Antes ou após os tratamentos, desde que a pele já tenha retornado ao seu estado normal, não há contraindicação específica oncológica.

6.8. Procedimentos estéticos dermatológicos

Muitos tratamentos estéticos dermatológicos cursam com ruptura da barreira cutânea e/ou potencial alteração no sistema imunológico. Portanto, eles são contraindicados ao longo de um tratamento oncológico e não se deve fazê-los, sem antes consultar o médico que conduziu o seu tratamento oncológico.

Procedimentos, como lasers e outras tecnologias e mesmo produtos injetáveis, como ácido hialurônico, podem ser realizados após o fim do tratamento oncológico para melhorar o aspecto de cicatrizes, manchas e qualidade da pele.

Atenção especial deve ser dada à realização de procedimentos que envolvam a aplicação de produtos injetáveis, sendo importante saber qual a via de aplicação para a qual o produto está indicado e se existem estudos que embasem a segurança e eficácia de seu uso e tentar antecipar-se ao aparecimento de eventuais efeitos adversos com base no conhecimento das condições prévias de saúde, anatomia e particularidades de cada paciente.

Dermonauta, encerramos aqui nossa viagem por esse universo tão fascinante.

Espero que essas informações possam ajudar na sua jornada!

Abração,



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Aglan MA, Mansour GN. Hair straightening products and the risk of occupational formaldehyde exposure in hairstylists. *Drug Chem Toxicol.* 2020 Sep;43(5):488-495. doi: 10.1080/01480545.2018.1508215. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30208743.
2. Barreto T, Weffort F, Frattini S, Pinto G, Damasco P, Melo D. Straight to the Point: What Do We Know So Far on Hair Straightening? *Skin Appendage Disord.* 2021 Jun;7(4):265-271. doi: 10.1159/000514367. Epub 2021 Mar 30. PMID: 34307473; PMCID: PMC8280444.
3. Brinton LA, Figueroa JD, Ansong D, Nyarko KM, Wiafe S, Yarney J, Biritwum R, Brotzman M, Thistle JE, Adjei E, Aitpillah F, Dedey F, Edusei L, Titiloye N, Awuah B, Clegg-Lampsey JN, Wiafe-Addai B, Vanderpuye V. Skin lighteners and hair relaxers as risk factors for breast cancer: results from the Ghana breast health study. *Carcinogenesis.* 2018 Apr 5;39(4):571-579. doi: 10.1093/carcin/bgy002. PMID: 29324997; PMCID: PMC6248529.
4. Dieckmann R, Boone I, Brockmann SO, Hammerl JA, Kolb-Mäurer A, Goebeler M, Luch A, Al Dahouk S. The Risk of Bacterial Infection After Tattooing. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Oct 7;113(40):665-671. doi: 10.3238/arztebl.2016.0665. PMID: 27788747; PMCID: PMC5290255.
5. Høgsberg T, Loeschner K, Löf D, Serup J. Tattoo inks in general usage contain nanoparticles. *Br J Dermatol.* 2011 Dec;165(6):1210-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10561.x. PMID: 21824122.
6. <https://www.safecosmetics.org/>

7. Khunger N, Molpariya A, Khunger A. Complications of Tattoos and Tattoo Removal: Stop and Think Before you ink. *J Cutan Aesthet Surg*. 2015 Jan-Mar;8(1):30-6. doi: 10.4103/0974-2077.155072. PMID: 25949020; PMCID: PMC4411590.
8. Kluger N, Koljonen V. Tattoos, inks, and cancer. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):e161-8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70340-0. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22469126.
9. Laux P, Tralau T, Tentschert J, Blume A, Dahouk SA, Bäumler W, Bernstein E, Bocca B, Alimonti A, Colebrook H, de Cuyper C, Dähne L, Hauri U, Howard PC, Janssen P, Katz L, Klitzman B, Kluger N, Krutak L, Platzek T, Scott-Lang V, Serup J, Teubner W, Schreiber I, Wilkniß E, Luch A. A medical-toxicological view of tattooing. *Lancet*. 2016 Jan 23;387(10016):395-402. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60215-X. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26211826.
10. Muñoz-Ortiz J, Gómez-López MT, Echeverry-Hernández P, Ramos-Santodomingo MF, de-la-Torre A. Dermatological and Ophthalmological Inflammatory, Infectious, and Tumoral Tattoo-Related Reactions: A Systematic Review. *Perm J*. 2021 May 26; 25:20.225. doi: 10.7812/TPP/20.225. PMID: 35348060; PMCID: PMC8817925.
11. Nho SW, Kim SJ, Kweon O, Howard PC, Moon MS, Sadrieh NK, Cerniglia CE. Microbiological survey of commercial tattoo and permanent makeup inks available in the United States. *J Appl Microbiol*. 2018 May;124(5):1294-1302. doi: 10.1111/jam.13713. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29388315; PMCID: PMC8601000.

12. Pary FF, Nelson LA, Nelson TL. Drop the Toxins! Bioinspired Hair Dye Offers a Safer Alternative. *ACS Cent Sci*. 2020 Dec 23;6(12):2133-2135. doi: 10.1021/acscentsci.0c01576. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33376776; PMCID: PMC7760062.
13. Peixe ME, Marcante A, Luz MS, Fernandes PHM, Neto FC, Sato APS, Olympio KPK. Hairdressers are exposed to high concentrations of formaldehyde during the hair straightening procedure. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019 Sep;26(26):27319-27329. doi: 10.1007/s11356-019-05402-9. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31321727.
14. Rao R, McDonald JA, Barrett ES, Greenberg P, Teteh DK, Montgomery SB, Qin B, Lin Y, Hong CC, Ambrosone CB, Demissie K, Bandera EV, Llanos AAM. Associations of hair dye and relaxer use with breast tumor clinicopathologic features: Findings from the Women's circle of Health Study. *Environ Res*. 2022 Jan; 203:111863. doi: 10.1016/j.envres.2021.111863. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34390715; PMCID: PMC8616798.
15. Regensburger J, Lehner K, Maisch T, Vasold R, Santarelli F, Engel E, Gollmer A, König B, Landthaler M, Bäuml W. Tattoo inks contain polycyclic aromatic hydrocarbons that additionally generate deleterious singlet oxygen. *Exp Dermatol*. 2010 Aug;19(8):e275-81. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01068. x. PMID: 20545755.
16. Schwartz CT, Ezaldein HH, Merati M. Ultraviolet Light Gel Manicures: Is There a Risk of Skin Cancer on the Hands and Nails of Young Adults? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020 Jul;13(7):45-46. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32983337; PMCID: PMC7492020.

17. Sepehri M, Sejersen T, Qvortrup K, Lerche CM, Serup J. Tattoo Pigments Are Observed in the Kupffer Cells of the Liver Indicating Blood-Borne Distribution of Tattoo Ink. *Dermatology*. 2017;233(1):86-93. doi: 10.1159/000468149. Epub 2017 May 10. PMID: 28486229.
18. Serup J. From Technique of Tattooing to Biokinetics and Toxicology of Injected Tattoo Ink Particles and Chemicals. *Curr Probl Dermatol*. 2017;52:1-17. doi: 10.1159/000450773. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28288456.
19. Wenzel SM, Rittmann I, Landthaler M, Bäuml W. Adverse reactions after tattooing review of the literature and comparison to results of a survey. *Dermatology*. 2013;226(2):138-47. doi: 10.1159/000346943. Epub 2013 May 14. PMID: 23689478.