

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

STEFANE CAROLINE CARVALHO MOURA E VASCONCELOS

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL NO MANEJO DA RADIODERMATITE EM
PACIENTES COM CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

BRASÍLIA

2023

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

STEFANE CAROLINE CARVALHO MOURA E VASCONCELOS

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL NO MANEJO DA RADIODERMATITE EM
PACIENTES COM CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em
Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em
Enfermagem da Universidade de Brasília.

Área de Concentração: Cuidado, gestão e
tecnologias em saúde e enfermagem

Linha de pesquisa: Processo de cuidar em saúde
em enfermagem

Orientadora: Profa. Dra. Elaine Barros Ferreira

BRASÍLIA

2023

STEFANE CAROLINE CARVALHO MOURA E VASCONCELOS

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL NO MANEJO DA RADIODERMATITE EM
PACIENTES COM CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre em Enfermagem pelo
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da
Universidade de Brasília.

BANCA EXAMINADORA

Professora Doutora Elaine Bairros Ferreira – Presidente da Banca
Universidade de Brasília

Professora Doutora Renata Cristina de Campos Pereira Silveira – Membro Efetivo
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Professora Doutora Amanda Gomes de Meneses – Membro Efetivo
Universidade de Brasília

Professora Doutora Eliete Neves da Silva Guerra – Membro Suplente
Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho a Deus que me direciona e
provê todas as conquistas em minha vida.*

*Aos meus pais, pilares da minha formação como ser
humano.*

*Ao meu marido, maior incentivador da minha
jornada.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela sabedoria, motivação, resiliência concedida a cada dia e por me permitir alcançar mais um objetivo da minha vida.

Aos meus pais, Laila e Francisco, por todos os ensinamentos, valores e apoio durante a minha jornada.

Ao meu companheiro, Tiago, pelo amor, cumplicidade, compreensão e todo incentivo na minha caminhada. Com você aprendi que o processo pode ser mais leve, apesar de todas as adversidades que, porventura, possam aparecer. Alcançaremos juntos mais um sonho.

À Profa. Dra. Elaine Barros Ferreira, pela sua disponibilidade, confiança e incentivos constantes para a realização deste estudo. Pela sua orientação exímia pautada por uma competência e dedicação ao mesmo. Por todos os ensinamentos científicos e de vida transmitidos.

À Profa. Dra. Paula Elaine Diniz dos Reis, por ser responsável direta pelo meu interesse e formação na área de oncologia e pesquisa, pelos valiosos ensinamentos durante a graduação, residência e mestrado.

Aos membros da banca examinadora, por todo auxílio e contribuições enriquecedoras dispensadas a este trabalho.

Aos meus colegas de trabalho, principalmente a Julyanna, por toda a flexibilidade e incentivo para que a execução deste estudo fosse efetivada.

Ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília (PPGENF/UnB), pela oportunidade de crescimento e apoio por meio do auxílio recebido em apoio a esta pesquisa.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho, o meu muito obrigada. A caminhada seria ainda mais difícil se vocês não existissem.

“Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore, nem se desanime, pois, o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar”. Josué 1:9

RESUMO

VASCONCELOS, STEFANE CAROLINE CARVALHO MOURA. **Efeito da suplementação oral no manejo da radiodermatite em pacientes com câncer: revisão sistemática e metanálise.** 2023. 122p. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2023.

A radiodermatite é uma reação adversa frequente em pacientes com câncer submetidos à radioterapia. É caracterizada por eritema, descamação seca e úmida, hiperpigmentação, dor, queimação e prurido na pele da área irradiada. A suplementação oral tem sido utilizada na prática clínica como método coadjuvante para melhorar a cicatrização de feridas cutâneas, incluindo a radiodermatite. Esta revisão teve como objetivo avaliar o efeito da suplementação oral no manejo da radiodermatite aguda em pacientes com câncer submetidos à radioterapia. Foi desenvolvida uma revisão sistemática, com metanálise. As buscas foram realizadas nas seguintes bases eletrônicas de dados: CINAHL, Cochrane Library CENTRAL, LILACS, PubMed, Scopus e Web of Science. Para busca na literatura cinzenta, utilizou-se Google Acadêmico e ProQuest *Dissertations and Theses database*. Dois revisores avaliaram, de forma independente, os estudos. Cada artigo foi avaliado usando a versão 2 da ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0). A metanálise foi realizada apenas com estudos que avaliaram a mesma intervenção. O sistema GRADE foi utilizado para avaliar a certeza da evidência. Dezesete estudos foram incluídos nesta revisão. Os estudos avaliaram diferentes tipos de suplementos orais. Os achados de três metanálises não demonstraram benefícios estatisticamente significantes para os graus mais graves de radiodermatite, com o uso de curcuminóides (RR 0,59; IC 95% 0,27 a 1,29; P = 0,19; I² = 88%), glutamina (RR 0,40; IC 95% 0,15 a 1,03; P = 0,06; I² = 78%) ou Wobe-Mugos (RR 0,57; IC 95% 0,29 a 1,14; P = 0,11; I² = 72%). A certeza da evidência dos desfechos avaliados foi moderada ou baixa. Dentre os estudos que relataram eventos adversos, destacam-se os sinais e sintomas gastrointestinais. A maioria dos suplementos orais não pode ser recomendada para manejo da radiodermatite devido a evidências insuficientes ou conflitantes. No entanto, apesar de não haver resultados estatisticamente significantes, a glutamina se mostrou promissora por seu potencial radioprotetor, podendo ser bem tolerada pelos pacientes. Esses resultados sugerem que mais ensaios clínicos aleatorizados com amostras maiores são necessários para avaliar a eficácia, segurança e tolerância da glutamina para manejo da radiodermatite.

Palavras-chave: Radiodermatite; Suplementação Oral; Radioterapia; Revisão sistemática.

ABSTRACT

VASCONCELOS, STEFANE CAROLINE CARVALHO MOURA. **Effects of oral supplementation to manage radiation dermatitis in cancer patients: a systematic review and meta-analysis.** 2023. 122p. Master's Dissertation - Department of Nursing, School of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia, 2023.

Radiodermatitis is a frequent adverse event in cancer patients undergoing radiotherapy. Radiodermatitis is often characterized by erythema, dry and moist desquamation, hyperpigmentation, pain, burning, and itching skin. Oral supplementation has been used in clinical practice as a support method to improve the healing of skin wounds, including radiodermatitis. This review evaluates oral supplementation's effect in managing radiodermatitis in cancer patients undergoing radiotherapy. A systematic review with meta-analysis. Searches were carried out in the following electronic databases: CINAHL, Cochrane Library CENTRAL, LILACS, PubMed, Scopus, and Web of Science. Google Scholar and ProQuest Dissertations and Theses database was used to search the gray literature. Two reviewers independently assessed the studies. Each article was assessed using version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). Meta-analysis was performed only on studies that evaluated the same intervention. We used GRADE to assess the certainty of the evidence. Seventeen studies were included in this review. These evaluated different types of oral supplementations. Findings from three meta-analyses demonstrated no significant benefits to the more severe grades of radiodermatitis, as oral curcuminoids (RR 0.59; 95% CI, 0.27 to 1.29; $P = 0.19$; $I^2 = 88\%$), glutamine (RR 0.40; 95% CI, 0.15 to 1.03; $P = 0.06$; $I^2 = 78\%$) or Wobe-Mugos (RR 0.57; CI 95%, 0.29 to 1.14; $P = 0.11$; $I^2 = 72\%$). Also, the certainty of the evidence of outcomes evaluated was moderate or low. Gastrointestinal signs and symptoms stand out among the studies that reported adverse events. Due to insufficient evidence or conflict, most oral supplements cannot be recommended to manage radiodermatitis. However, despite the lack of statistically significant results, glutamine proved to be promising due to its radioprotective potential and may be well tolerated by patients. These results suggest that more randomized clinical trials with larger samples are needed to evaluate glutamine's efficacy, safety, and tolerance to manage radiodermatitis.

Keywords: Radiodermatitis; Oral Supplementation; Radiotherapy; Systematic review.

RESUMEN

VASCONCELOS, STEFANE CAROLINE CARVALHO MOURA. **Efecto de la suplementación oral en el manejo de la radiodermatitis en pacientes con cáncer: revisión sistemática y metanálisis.** 2023. 122p. Disertación (Maestría) – Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Brasilia, Brasilia, 2023.

La radiodermatitis es una reacción adversa frecuente en pacientes oncológicos sometidos a radioterapia. Se caracteriza por eritema, descamación seca y húmeda, hiperpigmentación, dolor, ardor y prurito en la piel de la zona irradiada. La suplementación oral se ha utilizado en la práctica clínica como método adyuvante para mejorar la cicatrización de las heridas de la piel, incluida la radiodermatitis. Esta revisión procuró evaluar el efecto de la administración de suplementos orales en el tratamiento de la radiodermatitis aguda en pacientes con cáncer que reciben radioterapia. Se desarrolló una revisión sistemática, con metanálisis. Las búsquedas se realizaron en las siguientes bases de datos electrónicas: CINAHL, Cochrane Library CENTRAL, LILACS, PubMed, Scopus y Web of Science. Para buscar en la literatura gris, se utilizaron las bases de datos Google Scholar y ProQuest Dissertations and Theses. Dos revisores evaluaron los estudios de forma independiente. Cada artículo se evaluó utilizando la versión 2 de la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ensayos aleatorios (RoB 2.0). El metanálisis se realizó solo con estudios que evaluaron la misma intervención. Se utilizó el sistema GRADE para evaluar la certeza de la evidencia. Diecisiete estudios se incluyeron en esta revisión. Los estudios evaluaron diferentes tipos de suplementos orales. Los resultados de tres metanálisis no demostraron beneficios estadísticamente significativos para los grados más graves de radiodermatitis con el uso de curcuminoides (RR 0,59; IC 95 % 0,27 a 1,29; P = 0,19; I² = 88 %), glutamina (RR 0,40; IC del 95 %: 0,15 a 1,03; P = 0,06; I² = 78 %) o Wobe-Mugos (RR 0,57; IC del 95 %: 0,29 a 1,14; P = 0,11; I² = 72 %). La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados fue moderada o baja. Entre los estudios que reportaron acontecimiento adversos, se destacan los signos y síntomas gastrointestinales. La mayoría de los suplementos orales no se pueden recomendar para el tratamiento de la radiodermatitis debido a evidencia insuficiente o contradictoria. Sin embargo, a pesar de la falta de resultados estadísticamente significativos, la glutamina demostró ser prometedora debido a su potencial radioprotector y podría ser bien tolerada por los pacientes. Estos resultados sugieren que se necesitan más

ensayos clínicos aleatorios con muestras más grandes para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la glutamina para el tratamiento de la radiodermatitis.

Palabras llave: Radiodermatitis; suplementos orales; Radioterapia; Revisión sistemática.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura da pele.....	23
Figura 2 – Reações cutâneas ocasionadas pela radioterapia.....	25
Figura 3 – Fluxograma de busca dos artigos da revisão sistemática e critérios de seleção. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	37
Figura 4 – Síntese da avaliação dos autores sobre cada item do risco de viés para os estudos. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	47
Figura 5 – <i>Forest Plot</i> da comparação da suplementação oral com curcuminoide vs. placebo para análise de descamação úmida.....	48
Figura 6 – <i>Forest Plot</i> da comparação da suplementação oral com glutamina vs. placebo para radiodermatite grau 2 ou superior.....	49
Figura 7 – <i>Forest Plot</i> da comparação da suplementação oral com Wobe-Mugos vs. placebo/nenhum tratamento para radiodermatite grau 2 ou superior.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos segundo características do estudo, da população, da intervenção e da radiodermatite. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	41
Tabela 2 – Síntese da avaliação da qualidade das evidências, segundo sistema de classificação GRADE. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Descrição da estratégia PICOS desenvolvida. Brasília, DF, Brasil, 2023. 31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BQT	Braquiterapia
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trial</i>
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CTC	<i>Common Toxicity Criteria</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DP	Desvio Padrão
EA	Evento Adverso
EUA	Estados Unidos da América
FU	Fluorouracil
GC	Grupo Controle
GE	Grupo Experimental
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HMB/Arg/Gln	β -hidroxi- β -metilbutirato, arginina, glutamina
IC	Intervalo de Confiança
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
ND	Não Determinado
NI	Não Informado
PTX	Pentoxifilina
QT	Quimioterapia
RD	Radiodermatite
RDS	<i>Radiation Dermatitis Severity Score</i>
RT	Radioterapia
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SO	Suplementação Oral

LISTA DE SÍMBOLOS

Gy

Gray

®

Marca registrada

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	18
2. INTRODUÇÃO	21
2.1 EPIDEMIOLOGIA	21
2.2 RADIOTERAPIA	21
2.3 RADIODERMATITE	22
2.3.1 FISIOPATOLOGIA	22
2.3.2 FATORES DE RISCO	24
2.3.3 SINAIS E SINTOMAS DA RADIODERMATITE.....	24
2.4 SUPLEMENTAÇÃO ORAL	26
3. OBJETIVOS	28
3.1 OBJETIVO GERAL	28
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
4. MATERIAIS E MÉTODO	30
4.1 PROTOCOLO E REGISTRO	30
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	30
4.3 FONTE DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA	31
4.4 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	32
4.5 PROCESSO DE COLETA DE DADOS E ITENS DE DADOS.....	32
4.6 RISCO DE VIÉS	33
4.7 MEDIDAS DE EFEITO.....	33
4.8 SÍNTESE DOS RESULTADOS	34
4.9 CONFIABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS	34
5. RESULTADOS	36
5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	36
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	38
5.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS	46
5.4 SÍNTESE DOS RESULTADOS	48
5.5 CERTEZA DA EVIDÊNCIA	49
6. DISCUSSÃO	53
7. CONCLUSÃO.....	60
REFERÊNCIAS	62

APÊNDICE A. ESTRATÉGIAS DE BUSCA. BRASÍLIA, DF, BRASIL, 2023	71
APÊNDICE B. ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA COM RESPECTIVAS JUSTIFICATIVAS (N=19). BRASÍLIA, DF, BRASIL, 2023.....	75
APÊNDICE C - CARACTERIZAÇÃO E RISCO DE VIÉS DO ESTUDO	78
ANEXO A - PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES (PRISMA) CHECKLIST	119

Apresentação

1. APRESENTAÇÃO

Este breve texto discorre acerca da minha trajetória profissional e pessoal na área da oncologia. Ingressei no curso de graduação em enfermagem na Universidade de Brasília (UnB) em 2011. Durante a graduação, tive a oportunidade de realizar estágios que prestavam assistência de enfermagem ao paciente com câncer, iniciando meu primeiro contato com a oncologia. Despertado o interesse pela área, busquei pelo aprimoramento do conhecimento - ainda escasso, no que se referia à oncologia- ingressando na Liga de Combate ao Câncer (LCC/UnB), projeto de extensão que me possibilitou a aquisição de novos conhecimentos e o meu interesse pela prática baseada em evidências.

Em 2015, ingressei como bolsista no Programa de Iniciação Científica (ProIC), orientado pela Profa. Dra. Paula Elaine Diniz dos Reis, docente e enfermeira especialista em oncologia, e responsável direta pelo despertar do meu interesse e formação na área de oncologia e pesquisa.

Após a graduação, em busca do aprimoramento técnico e científico, optei pela especialização no âmbito da oncologia por meio de um programa que me possibilitasse conhecimento científico, atrelado ao fortalecimento da autonomia como profissional atuante na prática clínica. Assim, em 2017, ingressei no Programa de Residência Multiprofissional em Atenção Oncológica em Enfermagem no Hospital Universitário de Brasília (HUB), vinculado à Universidade de Brasília. A residência me possibilitou maior conhecimento científico para basear minhas práticas, especialização no âmbito da oncologia e, conseqüentemente, uma assistência mais qualificada, gerando maior autonomia na construção de conhecimentos e habilidades.

Após o término da residência, ingressei no cargo de enfermeira assistencial no setor de quimioterapia no Hospital Sírio Libanês – Unidade de Brasília. Além disso, pude desenvolver na referida instituição, habilidades relacionadas a acessos vasculares ao paciente com câncer, bem como atividade de preceptoria na iniciação de cargos na instituição e, por fim, habilidades como enfermeira clínica no processo de educação e práticas avançadas em navegação do paciente com câncer. Portanto, nesse período, obtive a oportunidade em aprofundar meus conhecimentos acerca dos protocolos mais atualizados e das melhores tecnologias disponíveis para uma assistência de enfermagem qualificada e inovadora ao paciente com câncer.

Compreendendo a importância do constante aperfeiçoamento para crescimento na vida profissional e, somando o interesse pelo âmbito da pesquisa, despertado durante a graduação e

a residência, optei pelo aprimoramento da minha formação em oncologia, iniciando o mestrado em 2021.

O ingresso no mestrado acadêmico traduz a expectativa em adquirir conhecimentos e contribuir com inovações relacionados à oncologia, com a finalidade de identificar as evidências voltadas para o desenvolvimento de uma assistência de enfermagem qualificada aos pacientes com câncer.

Introdução

2. INTRODUÇÃO

2.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer é considerado um problema de saúde pública mundial devido a sua alta prevalência, incidência e morbimortalidade (DALLOULF et al., 2020). É considerado a primeira ou a segunda causa principal de morte antes dos 70 anos em 112 países, impactando de forma considerável, a nível epidemiológico e socioeconômico, pautado pela necessidade constante de novas tecnologias e estratégias para prevenção, tratamento e melhoria na assistência aos pacientes (SUNG et al., 2021).

A nível mundial, estima-se a ocorrência de 19,3 milhões de novos casos de câncer (SUNG et al., 2021). No Brasil, para o triênio de 2023-2025, estima-se a ocorrência de aproximadamente 704 mil novos casos de câncer a cada ano, com destaque nas regiões Sul e Sudeste, onde concentra-se cerca de 70% da incidência de câncer. Dentre os tipos de câncer mais incidentes nessas regiões, estão o câncer de mama em mulheres, o de próstata e o de colón e reto (BRASIL, 2022).

As principais modalidades terapêuticas ofertadas aos pacientes com câncer envolvem cirurgia, quimioterapia e radioterapia de forma isolada ou em associação (AZENHA; LOPES; MARTINS, 2019). A radioterapia é considerada um componente essencial no tratamento do câncer. A literatura internacional refere que cerca de 50% dos pacientes diagnosticados com câncer receberão alguma forma de tratamento que envolva a radioterapia em algum estágio da doença (LEVENTHAL; YUANG, 2017; SEITÉ; BENSADOUN; MAZER, 2017).

Dentre das toxicidades induzidas pela radioterapia, a radiodermatite afeta cerca de 95% dos pacientes oncológicos (ROBIJNS; LAUBACH, 2018; SEITÉ; BENSADOUN; MAZER, 2017; IACOVELLI et al., 2018). Durante a radioterapia, cerca de 87% dos pacientes desenvolvem graus moderados a graves de radiodermatite aguda. Pacientes submetidos à radioterapia com câncer de cabeça de pescoço, mama e pelve têm as maiores incidências de radiodermatite (ROBIJNS et al., 2018; PARTL et al., 2017; BONTEMPO et al., 2021).

2.2 RADIOTERAPIA

A radioterapia consiste no emprego de radiação ionizante, cujas partículas possuem energia suficiente para ionizar um átomo, levando ao dano direto ou indireto na estrutura do DNA da célula (VILELA et al., 2017). O dano causado à célula, pode levar a apoptose ou perda

da capacidade da célula de se dividir e multiplicar (ROBIJNS; LAUBACH, 2018). A distribuição de dose nos tecidos depende da energia utilizada, do tipo de radiação, do volume irradiado, da composição do tecido e da distância do indivíduo à fonte de radiação. Comumente, a radioterapia é aplicada de forma fracionada, convencionalmente utilizando 2Gy por fração, uma vez ao dia, durante 5 dias por semana, até atingir a dose planejada (VILELA et al., 2017).

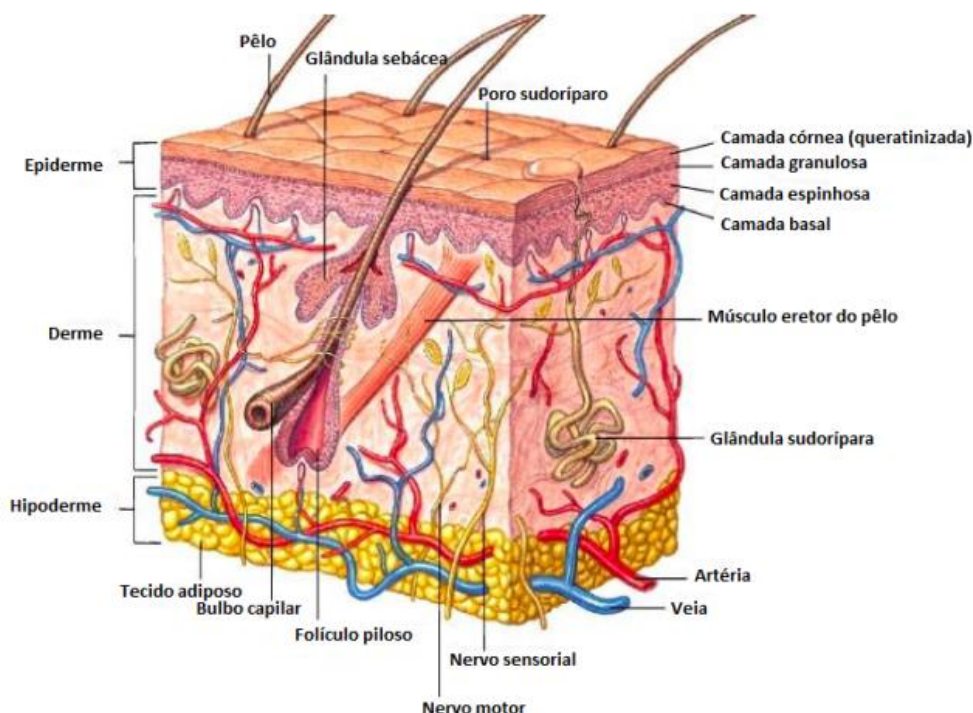
Apesar do avanço tecnológico da radioterapia, com a finalidade de minimizar os danos causados à saúde das células adjacentes à área tumoral, os pacientes ainda desenvolvem algumas complicações decorrentes da exposição à radiação ionizante, conhecidas como radiotoxicidades (ROBIJNS; LAUBACH, 2018). As principais toxicidades agudas relacionadas à radioterapia acometem tecidos com alta taxa de renovação celular e oxigenação tecidual, como a pele. O dano tecidual inicia à medida que ocorre a exposição contínua aos feixes de radiação ionizante, desencadeando um acúmulo de dose na pele, que leva ao desenvolvimento de um processo inflamatório nas células basais da epiderme, derme e componentes vasculares. Essa radiotoxicidade cutânea é conhecida como radiodermatite (ROBIJNS et al., 2018).

2.3 RADIODERMATITE

2.3.1 FISIOPATOLOGIA

A radiodermatite é o resultado de danos importantes à fita dupla de DNA, induzidos por radiação ionizante, seguido de uma resposta inflamatória que afeta todos os tipos celulares dentro da epiderme, derme e vasculatura (ROBIJNS; LAUBACH, 2018). A epiderme é a camada superior da pele que se encontra em constante renovação celular por meio de células produzidas na camada basal, que migram para a camada mais externa. A derme, localizada abaixo da epiderme, contém glândulas, vasos sanguíneos, nervos e folículos pilosos, proporcionando estrutura de suporte para as células da pele, conforme ilustrado na Figura 1 (KOLE; KOLE; MORAN, 2017).

Figura 1 – Estrutura da pele



Fonte: Sutherland, 2014. Tradução.

O equilíbrio na produção e destruição celular da pele é interrompido após o início da radioterapia, com a destruição dos queratinócitos basais. Na epiderme, os danos no DNA, induzidos pela radiação, levam à interrupção da proliferação e diferenciação dos queratinócitos basais, ocasionando a perda da manutenção dessa barreira física (KOLE; KOLE; MORAN, 2017). Na derme, os efeitos da radiação tendem a ser mais complexos, ocasionando queda de cabelo e ressecamento da pele. Lesões microvasculares na derme tendem a contribuir para reações cutâneas agudas e crônicas da radiação (ROBIJNS; LAUBACH, 2018).

A radiação ionizante ocasiona dano tecidual direto pela produção de elétrons secundários e espécies reativas de oxigênio (ROS) que agem sobre as membranas celulares e o DNA. Na primeira fase, ocorre um aumento da permeabilidade vascular e dilatação, ocasionada por uma reação cutânea. Posteriormente, o ROS estimula a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1 α , IL-1 β , fator de necrose tumoral (TNF)- α , TGF- β , IL-6, IL-8, quimiocina do motivo C-C ligante (CCL)-4, ligante de quimiocina de motivo C-X-C-10 e CCL2, desempenhando papéis na ativação de células imunes, leucócitos transendoteliais migração e edema inflamatório. A degranulação dos mastócitos e a liberação de histamina também promovem a resposta imune e contribuem para a síndrome clínica da radiodermatite. Com a exposição contínua, os danos ao endotélio vascular induzem a hipóxia, aumentando a

produção de TGF β com consequente aumento de fibrose tecidual tardia, resultando em maior geração de ROS (KOLE; KOLE; MORAN, 2017; ROBIJNS; LAUBACH, 2018).

2.3.2 FATORES DE RISCO

Alguns fatores de risco podem estar relacionados ao nível de resposta variável da pele do paciente à exposição à radiação ionizante. Dentre eles, destacam-se os fatores relacionados ao tratamento (extrínsecos) e relacionados ao paciente (intrínsecos) (KOLE; KOLE; MORAN, 2017).

São fatores relacionados ao tratamento: dose total, volume da área irradiada, fracionamento, tipo de imobilização, tipo de energia, utilização de bolus e técnica do planejamento (KOLE; KOLE; MORAN, 2017). A combinação da radioterapia com outras terapias antineoplásicas, como quimioterapia e a reirradiação também são apontados como fatores de risco importantes (BRACONE et al., 2021; SCHMEEL et al., 2018).

Quanto aos fatores intrínsecos, o local do tratamento é considerado um fator de risco importante, principalmente se a radiação ocorre em áreas do pescoço, extremidades, tórax, mama, abdômen e face. Outros fatores são apontados como: idade avançada, antecedentes genéticos, subtipos moleculares, sexo feminino, reconstruções mamárias, implantes, índice de massa corporal alto, sobreposição de dobras cutâneas, comorbidades, tabagismo e exposição crônica solar (KOLE; KOLE; MORAN, 2017; ROBIJNS et al., 2018; SCHMEEL et al., 2018).

2.3.3 SINAIS E SINTOMAS DA RADIODERMATITE

A radiodermatite aguda pode aparecer algumas horas após a exposição à radiação ionizante, com eritema leve e transitório causado pela dilatação capilar (KOLE; KOLE; MORAN, 2017; LEVANTAL; YUANG, 2017). Após duas semanas do início da radioterapia, o eritema ou a hiperpigmentação sustentada podem piorar e se tornar mais intensos. Glândulas sebáceas e folículos pilosos são afetados com o início da radioterapia, ocasionando epilação e ressecamento da pele. À medida que o eritema se desenvolve, pode ocorrer uma maior sensibilidade, edema, prurido e ardor (IACOVELLI et al., 2018; ROBIJNS; LAUBACH, 2018).

Com o acúmulo da dose média de radiação ionizante acima de 20Gy, a partir de três a seis semanas após início da radioterapia, pode ocorrer a descamação seca. Trata-se de uma resposta compensatória, ocasionada por um aumento na atividade mitótica e migração de novas

células com a finalidade de substituir as células que foram danificadas. Com a contínua exposição à radiação ionizante, acima de 30 a 40Gy, a camada basal da pele diminui a capacidade de reprodução celular, resultando em desprendimento da epiderme, liberação de secreção serosa, levando a um alto risco de infecção. Isso gera um aspecto de eritema brilhante em combinação com descamação úmida, localizada comumente em região de dobras, podendo ocorrer em demais regiões, conforme ilustrado na Figura 2. Em alguns casos mais graves, após esse estágio, podem ocorrer necrose, hemorragia e ulceração (IACOVELLI et al., 2018; ROBIJNS; LAUBACH, 2018).

Figura 2 – Reações cutâneas ocasionadas pela radioterapia

(A) reação folicular com prurido; (B) eritema e edema cutâneo; (C) descamação seca; (D) descamação úmida.



Fonte: KOLE; KOLE; MORAN, 2017;

Para resolução das reações cutâneas agudas ocasionadas pela radioterapia é necessário o repovoamento dos queratinócitos epidérmicos e a reversão do sistema imunológico. A reepitelização inicia aproximadamente com 10 dias, competindo com os danos contínuos da

radiação para manter a homeostase. Após a interrupção do tratamento, as reações cutâneas agudas tendem a desaparecer entre 2 e 4 semanas, sendo que a hiperpigmentação pós-inflamatória residual, pode persistir após esse período, desaparecendo comumente após alguns meses (KOLE; KOLE; MORAN, 2017; LEVENTHAL; YUANG, 2017).

Tais reações agudas na pele podem ocasionar dor, devido à exposição das terminações nervosas, hipersensibilidade local, prurido, desconforto e alterações estéticas ao paciente em tratamento. Além dessas manifestações, a gravidade da radiodermatite pode limitar a dose de radiação ionizante e levar à interrupção do tratamento, o que pode impactar na resposta terapêutica e na qualidade de vida desses pacientes (ROBIJNS et al., 2018; RYAN et al., 2018; YEE et al., 2018; ZHAO et al., 2022).

2.4 SUPLEMENTAÇÃO ORAL

Na prática clínica em pacientes com câncer, a suplementação oral tem sido considerada um elemento necessário, principalmente por se tratar de uma terapia de efeito sistêmico, de baixo custo, fácil acesso e administrada por via oral (MENÊSES et al., 2019). Além disso, tem sido utilizada como método coadjuvante para melhorar a cicatrização de feridas cutâneas, redução de infecções, aumento da resposta imunológica e redução dos sinalizadores de inflamação (IMAI et al., 2014; YAROM et al., 2019). Estudos recentes vêm avaliando o uso de substâncias com ação radioprotetoras e anti-inflamatórias orais para prevenir e tratar a radiodermatite, considerada uma lesão inflamatória da pele ocasionada pela exposição à radiação ionizante (IMAI et al., 2014; LOPEZ-VAQUERO et al., 2017; RYAN et al., 2017; HUANG et al., 2019; BRACONE et al., 2021).

Apesar do crescente interesse no manejo de reações cutâneas ocasionadas pela radioterapia, não existem evidências suficientes para apoiar a eficácia de alguma intervenção específica que seja considerada padrão de referência no manejo da radiodermatite (LEVENTHAL; YUANG, 2017; SEKIGUCHI et al., 2018). Assim, entendendo que as complicações relacionadas à radiodermatite podem ocasionar em aumento da morbimortalidade, atraso e interrupção do tratamento, faz-se necessário analisar potenciais intervenções para o manejo da radiodermatite aguda, a exemplo do uso da suplementação oral com potencial radioprotetor através da ação anti-inflamatória e antioxidante para pacientes com câncer submetidos à radioterapia.

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da suplementação oral no manejo da radiodermatite aguda em pacientes com câncer submetidos à radioterapia.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar e avaliar o efeito das diferentes suplementações orais para a prevenção e/ou tratamento da radiodermatite aguda em pacientes com câncer submetidos à radioterapia;

Avaliar a segurança e tolerância dos pacientes ao uso das suplementações orais;

Avaliar o risco de viés dos estudos incluídos na revisão;

Sintetizar e comparar os resultados dos estudos que avaliem as mesmas intervenções;

Avaliar a certeza da evidência dos desfechos avaliados na síntese das evidências.

Materiais e Método

4. MATERIAIS E MÉTODO

Estudo realizado no Programa de Pós-Graduação em Enfermagem pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB), em colaboração com o grupo de pesquisa do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa Aplicada à Prática Clínica em Oncologia.

4.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Trata-se de revisão sistemática reportada de acordo com as etapas propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE et al., 2021). Os itens referentes à lista de verificação do PRISMA constam no Anexo A.

O protocolo dessa revisão sistemática está registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), identificado pelo número de registro: CRD42022330404. O protocolo pode ser acessado pelo endereço eletrônico: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022330404> (VASCONCELOS et al., 2022).

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A estratégia PICOS foi utilizada para definir a pergunta norteadora do estudo, sendo esta: “Quais os efeitos da suplementação oral no manejo da radiodermatite em pacientes com câncer submetidos à radioterapia?”.

O acrônimo PICOS relaciona cinco importantes componentes de uma questão norteadora de revisão sistemática, a saber: (P) população, (I) intervenção, (C) comparação, (O) desfecho e (S) tipo de estudo (GALVÃO; PEREIRA, 2014). O Quadro 1 apresenta a construção da questão norteadora conforme aplicação na estratégia PICOS.

Quadro 1 – Descrição da estratégia PICOS desenvolvida. Brasília, DF, Brasil, 2023.

Acrônimo	Descrição
P	Pacientes com câncer submetidos à radioterapia
I	Suplementação oral
C	Placebo ou nenhum tratamento
O	Manejo da radiodermatite aguda (prevenção ou redução do grau de radiodermatite aguda)
S	Ensaios clínicos controlados aleatorizados

Fonte: elaborado pela autora.

Foram elegíveis, para esta revisão sistemática, ensaios clínicos controlados aleatorizados que avaliaram o efeito da suplementação oral no manejo da radiodermatite em pacientes com câncer submetidos à radioterapia. Consideramos suplementação oral aquelas substâncias indicadas como potencial radioprotetor com ação anti-inflamatória e antioxidante com ingestão oral. Não houve restrições quanto ao ano de publicação dos estudos.

Foram considerados critérios de exclusão: (1) Estudos sem pacientes com câncer; (2) Estudos com pacientes menores de 18 anos; (3) Estudos avaliando outras intervenções para o manejo da radiodermatite; (4) Estudos que não avaliaram radiodermatite; (5) Estudos *in vitro* ou *in vivo* em animais; (6) Revisões, ensaios clínicos não aleatorizados, estudos observacionais, cartas, livros, resumos de conferências, relatos de casos, séries de casos, artigos de opinião, pôsteres e diretrizes; (7) Estudos com dados insuficientes para uma coleta de resultados; (8) Estudos com dados duplicados de outro estudo incluído; (9) Texto completo não disponível, mesmo após tentativa de contato com os autores correspondentes (três tentativas em 3 semanas); (10) Restrições de idioma (estudos sem uso do alfabeto alfa-romano).

4.3 FONTE DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foram selecionados os descritores controlados e não controlados adequados para a busca, que resgatassem o maior número de referências que abordassem a questão norteadora da pesquisa. Os descritores controlados foram identificados por meio do *Medical Subject Headings* (MeSH) para busca no *Cumulative Index to Nursing and Allied Health* (CINAHL), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane CENTRAL), EMBASE, *US National Library of Medicine* (PubMed), Scopus e Web of Science e do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para busca na Literatura da América Latina e Caribe em Ciências da

Saúde (LILACS). As palavras-chave foram identificadas por meio de busca ativa em artigos relacionados ao tema de interesse do estudo. Os termos identificados foram cruzados entre si, utilizando os operadores booleanos *OR* ou *AND* conforme consta no Apêndice A.

A seleção da amostra deste estudo deu-se por meio da pesquisa nos seguintes bancos de dados bibliográficos eletrônicos: CINAHL, Cochrane CENTRAL, EMBASE, LILACS, PubMed, Scopus e Web of Science. Adicionalmente, foi realizada busca na literatura cinzenta, utilizando o Google Acadêmico (*Google Scholar*) e o ProQuest *Dissertations and Theses database*. Foi realizada busca manual nas listas de referências dos artigos selecionadas para identificar quaisquer referências adicionais que poderiam ter sido perdidas nas bases de dados eletrônicas.

Todas as buscas foram realizadas em 24 de maio de 2022.

4.4 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Realizada a busca nas bases eletrônicas de dados, os estudos foram exportados para um *software* gerenciador de referências (EndNote Web®; Thomson Reuters, Filadélfia, PA, EUA) e os artigos duplicados foram removidos.

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas fases. Na primeira fase, dois revisores (S.C.C.M.V. e E.B.F.) avaliaram, independentemente, os títulos e resumos de todas as citações identificadas pela estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas. Foram excluídos os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão. Esta etapa foi realizada por meio da ferramenta web Rayyan, que visa auxiliar em revisões sistemáticas e facilitar o processo de seleção dos estudos (OUZZANI et al., 2016).

Na segunda fase, os critérios de seleção foram aplicados aos artigos completos para confirmar sua elegibilidade. Os mesmos dois revisores participaram, independentemente, na segunda fase. Em ambas as fases, os conflitos foram resolvidos por meio de discussão e o consenso mútuo entre os dois revisores. Quando necessário, um terceiro autor (P.E.D.R.) foi envolvido para tomar uma decisão final.

4.5 PROCESSO DE COLETA DE DADOS E ITENS DE DADOS

Dois revisores (S.C.C.M.V. e E.B.F.) coletaram, independentemente, os dados dos estudos selecionados. Após o término da coleta, foi realizado cruzamento entre todas as

informações recolhidas. As divergências foram resolvidas por discussão e acordo mútuo entre os dois revisores. Novamente, caso não houvesse consenso entre as informações coletadas pelos dois primeiros revisores, o terceiro revisor era consultado para decisão final.

Os seguintes dados foram extraídos e registrados em duplicata por dois revisores para cada estudo incluído: características do estudo (autor, ano de publicação e país); características dos participantes (idade, tipo de câncer e protocolo de tratamento – dose total, dose por frações e duração da radioterapia); características das intervenções (grupos, princípio ativo da suplementação oral, posologia, forma de uso, período de tratamento e eventos adversos relacionados à suplementação oral); características da radiodermatite (escala e grau), principais resultados e conclusão.

4.6 RISCO DE VIÉS

Os estudos incluídos na amostra foram avaliados, individualmente, por dois revisores (S.C.C.M.V. e E.B.F.) quanto ao risco de viés usando a ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0). A ferramenta de risco de viés abrange seis domínios a seguir: viés no processo de aleatorização, viés decorrentes de desvio da intervenção pretendida, viés devido a dados faltantes, viés na aferição dos desfechos, viés no relato dos desfechos e outros vieses. Dentro de cada domínio, são realizadas avaliações para um ou mais itens, que podem abranger diferentes aspectos do domínio (STERNE et al., 2019).

O risco de viés foi categorizado de acordo com o instrumento como “baixo risco”, “algumas preocupações” e “alto risco” (STERNE et al., 2019). Discordâncias entre os revisores foram resolvidas por discussão. Os resultados da análise do risco de viés através da ferramenta RoB 2.0 foram apresentados por meio do gráfico de “semáforo” desenvolvido por meio do *software* RevMan 5.4

4.7 MEDIDAS DE EFEITO

O desfecho primário foi prevenir ou tratar o grau de radiodermatite. O desfecho secundário foi a redução dos sintomas relacionados à radiodermatite e os eventos adversos ocasionados pelo uso dos radioprotetores.

4.8 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Avaliamos todos os estudos metodologicamente, clinicamente e estatisticamente. Quando os estudos eram comparáveis e uma síntese quantitativa era apropriada, o método de efeito aleatório de *Mantel-Haenszel* foi aplicado para conduzir uma metanálise usando o software Rev Man. 5.4. A heterogeneidade foi avaliada por meio do teste Cochrane Q e da avaliação da inconsistência (I^2).

Quando apropriado, os subgrupos foram divididos de acordo com o grau de radiodermatite e o tipo de suplementação oral.

4.9 CONFIABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS

Dois autores (S.C.C.M.V. e E.B.F.) avaliaram, independentemente, a qualidade da evidência e a classificação da força das recomendações usando o instrumento *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Essa avaliação foi baseada no desenho do estudo, risco de viés, inconsistência, caráter indireto, imprecisão e outras considerações. A qualidade da evidência foi caracterizada como alta, moderada, baixa ou muito baixa (MURAD et al., 2017; SCHUNEMANN et al., 2013). O GRADE foi avaliado usando a ferramenta GRADEpro (MCMaster UNIVERSITY, 2015).

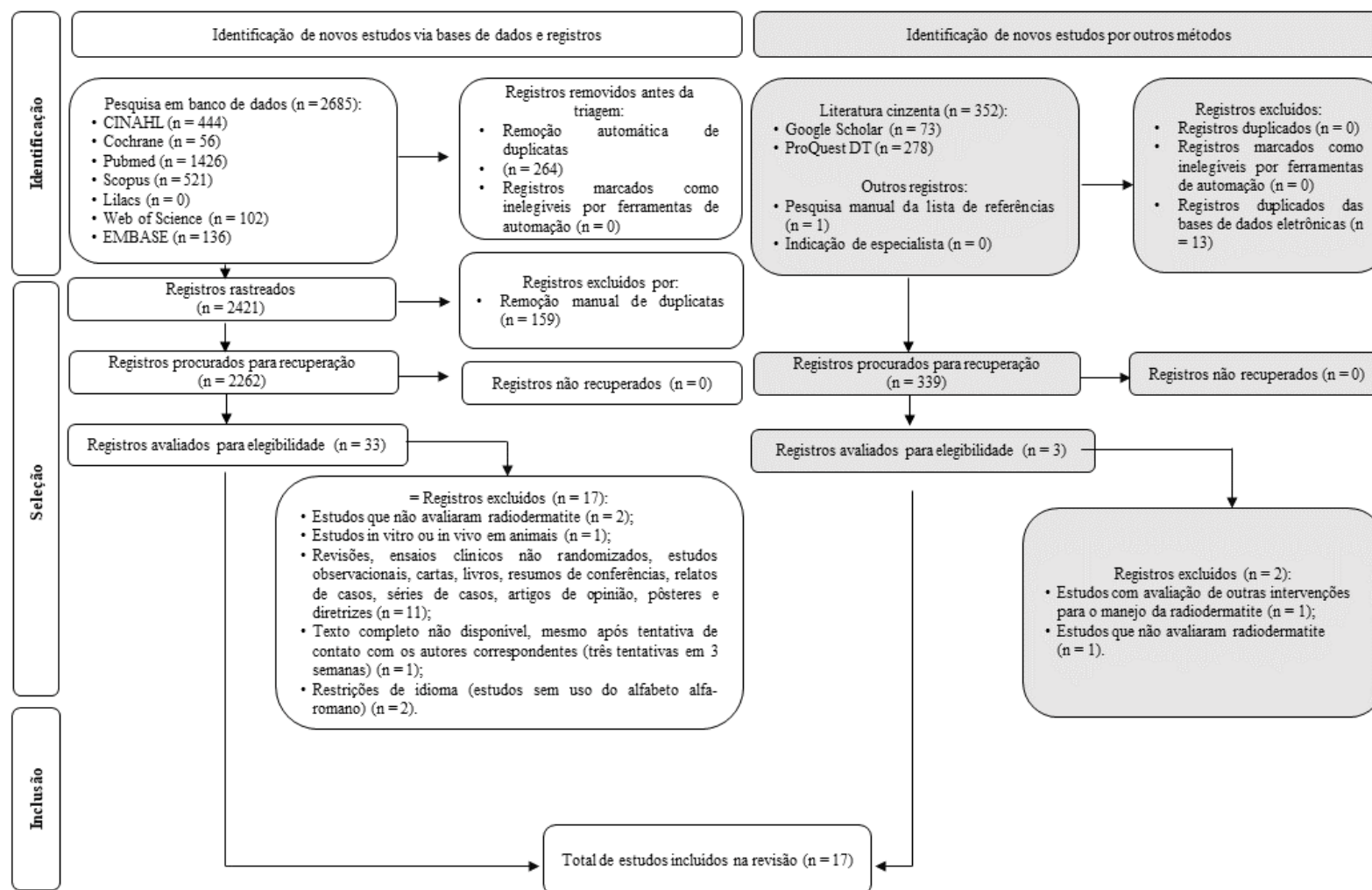
Resultados

5. RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificadas 2.685 referências nas sete bases de dados. Após a remoção das duplicatas, 2.262 estudos foram analisados por meio da leitura de títulos e resumos, dos quais 33 atenderam aos critérios de inclusão e seguiram para etapa de leitura na íntegra. Na literatura cinzenta, 352 estudos foram analisados na primeira fase. Desses, 13 referências eram duplicatas daqueles já selecionados nas bases de dados. Apenas 3 estudos identificados na literatura cinzenta seguiram para a etapa de leitura na íntegra. Ao todo, 32 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade (Apêndice B). Assim, 17 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram selecionados para extração de dados e síntese qualitativa e quantitativa. O fluxograma detalhado do processo de seleção, inclusão e exclusão dos estudos encontra-se apresentado na Figura 3.

Figura 3. Fluxograma de busca dos artigos da revisão sistemática e critérios de seleção. Brasília, DF, Brasil, 2023



Fonte: Adaptado de PRISMA (Page et al., 2021).

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Todos os estudos incluídos foram ensaios clínicos aleatorizados, publicados em língua inglesa, entre os anos 1998 e 2022.

Dentre os estudos, nove incluíram pacientes com câncer de cabeça e pescoço (AYGENC et al., 2004; BAIRATI et al., 2005; GUJRAL et al., 2001; HUANG et al., 2019; HUANG et al., 2020; IMAI et al., 2014; LIEVENS et al., 1998; LIN et al., 2006; LOPEZ-VAQUERO et al., 2017), seis incluíram pacientes com câncer de mama (BRACONE et al., 2021; EDA et al., 2016; HUANG et al., 2015; RYAN et al., 2013; RYAN et al., 2017; TALAKESH et al., 2022), um incluiu pacientes com câncer do colo do útero (DALE et al., 2001) e um incluiu pacientes submetidos à radiação pélvica, com os seguintes tipos de câncer: carcinoma retossigmoide, carcinoma endometrial, câncer do colo do útero, câncer de vulva e câncer de próstata (MARTIN et al., 2002).

Os estudos avaliaram as seguintes suplementações orais: composto curcuminóide (RYAN et al., 2013; RYAN et al., 2017), nano-curcumina (TALAKESH et al., 2022), glutamina (EDA et al., 2016; HUANG et al., 2019; LOPEZ-VAQUERO et al., 2017), enzima Wobe-Mugos (MARTIN et al., 2002; DALE et al., 2001; GUJRAL et al., 2001), pentoxifilina (AYGENC et al., 2004), α -tocoferol e β -caroteno (BAIRATI et al., 2005), antocianina (BRACONE et al., 2021), extrato de farelo de adlai – *adlay bran extract* (HUANG et al., 2015), Nutrison® (HUANG et al., 2020), β -hidroxi- β -metilbutirato, arginina, glutamina (IMAI et al., 2014), sucralfato (LIEVENS et al., 1998) e zinco (LIN et al., 2006).

O grupo controle dos estudos foi composto por nenhum tratamento (AYGENC et al., 2004; DALE et al., 2001; GUJRAL et al., 2001; HUANG et al., 2020; IMAI et al., 2014) e placebo (BAIRATI et al., 2005; BRACONE et al., 2021; EDA et al., 2016; LIEVENS et al., 1998; MARTIN et al., 2002). Alguns estudos utilizaram os controles maltodextrina (HUANG et al., 2019; LOPEZ-VAQUERO et al., 2017), fosfato de cálcio (RYAN et al., 2013; RYAN et al., 2017), óleo de oliva (HUANG et al., 2015) e óleo de soja (LIN et al., 2006; TALAKESH et al., 2022).

O Nutrison® (HUANG et al., 2020), é composto por água, maltodextrina, óleos vegetais (girassol, canola, triglicerídeos de cadeia média), concentrado proteico de soro de leite, caseinato de sódio, proteína isolada de ervilha, proteína isolada de soja, fosfato básico de magnésio, citrato de tripotássico, citrato de sódio, carbonato de cálcio, hidróxido de potássio, cloreto de potássio, óleo de peixe, fosfato tricálcico, carotenoides (β -caroteno, α -caroteno, luteína, licopeno, γ -caroteno e zeaxantina), cloreto de colina, cloreto de sódio, vitamina C,

lactato ferroso, sulfato de zinco, niacina, vitaminas: A e, gluconato de cobre, selenito de sódio, sulfato de manganês, ácido pantotênico, cloreto de cromo, biotina, vitaminas: D, ácido fólico, B1 e B6, molibdato de sódio, vitamina B2, fluoreto de sódio, iodeto de potássio, vitaminas: K e B12, emulsificantes lecitina de soja (NUTRISON, 2019).

A pentoxifilina é considerada um vasodilatador periférico, que possui efeito radioprotetor químico. Em vista disso, optou-se por incluí-la dentre as substâncias avaliadas para manejo da radiodermatite aguda (AYGENC et al., 2002). As demais concentrações e composições das intervenções orais estão descritas na Tabela 1.

Quatro estudos incluíram pacientes submetidos à quimioterapia e radioterapia concomitante (HUANG et al., 2019; HUANG et al., 2020; IMAI et al., 2014; LOPEZ-VAQUERO et al., 2017). Os demais estudos não fazem referência no texto sobre o uso ou tipo de quimioterápico utilizado. Dentre os estudos, um refere que as pacientes analisadas foram submetidas à radioterapia, seguida de braquiterapia (DALE et al., 2001).

A ocorrência de radiodermatite foi avaliada por meio das escalas *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) em nove artigos (BAIRATI et al., 2005; BRACONE et al., 2021; DALE et al., 2001; EDA et al., 2016; GUJRAL et al., 2001; HUANG et al., 2015; HUANG et al., 2020; LIN et al., 2006, TALAKESH et al., 2022), *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (CTCAE, 2017) em três artigos (HUANG et al., 2019; IMAI et al., 2014; LOPEZ-VAQUERO et al., 2017), RDS Score em dois artigos (RYAN et al., 2013; RYAN et al., 2017), escala Baker-Leigh em um artigo (AYGENC et al., 2004) e *Scoring System Developed exclusive* em um artigo (LIEVENS et al., 1998). Um artigo utilizou a escala RTOG e a escala *Common Toxicity Criteria* (CTC) (MARTIN et al., 2002).

Quanto aos desfechos secundários, os estudos avaliaram majoritariamente o efeito da suplementação oral no controle da dor (AYGENC et al., 2004, TALAKESH et al., 2022; RYAN et al., 2013; RYAN et al., 2017, LOPEZ-VAQUERO et al., 2017).

No que concerne aos eventos adversos, seis ensaios clínicos avaliaram a prevalência de eventos adversos causados pelo uso de suplementação oral (AYGENC et al., 2004, BAIRATI et al., 2005, HUANG et al., 2015, HUANG et al., 2020, LIEVENS et al., 1998, RYAN et al., 2017). Entre os eventos adversos apresentados estão: sintomas gastrointestinais (AYGENC et al., 2004, HUANG et al., 2015, HUANG et al., 2020, LIEVENS et al., 1998, RYAN et al., 2017), pele amarelada (BAIRATI et al., 2005) e reação alérgica (RYAN et al., 2017). No entanto, alguns estudos não relataram avaliação dos eventos adversos (MARTIN et al., 2002; TALAKESH et al., 2022). Sete estudos não relataram nenhuma proporção de eventos adversos

significativos durante o estudo (BRACONE et al., 2021, EDA et al., 2016, HUANG et al., 2019, IMAI et al., 2014, LIN et al., 2006, LOPEZ-VAQUERO et al., 2017, RYAN et al., 2013). Dois estudos não relataram eventos adversos ao uso das substâncias (DALE et al., 2001; GUJRAL et al., 2001). Dada a heterogeneidade na apresentação dos eventos adversos entre os estudos, optamos por apresentar os dados de forma descritiva na Tabela 1, em conjunto com as demais características dos estudos incluídos na revisão.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos segundo características do estudo, da população, da intervenção e da radiodermatite. Brasília, DF, Brasil, 2023

Características do estudo		Características dos participantes			Características da intervenção				Características da RD			
Autor, ano e país	Idade (média)	Tipo de câncer	Protocolo de tratamento (Dose total/ dose por fração) Duração da RT	GE (n)	Fórmula da SO Posologia	GC (n)	EA de SO (EA/amostra)	Critérios de avaliação da RD	Principais Resultados			
Aygenc et al., 2004 Turquia	63.4 (58 – 72)	CCP	65 – 75 Gy / 2 a 2.2 Gy 6 semanas	PTX (33)	PTX 400 mg – 3 vezes ao dia (1200mg) A partir do primeiro dia de RT até 2 semanas após o término da RT (8 semanas) Duas vezes ao dia em pacientes com eventos adversos	Nenhum tratamento (34)	Sintomas gastrointestinais (4/40) Tontura (4/40)	Baker-Leigh	Escore	GE (n)	GC (n)	
									1.0	2	0	
									1.5	1	3	
									2.0	7	9	
									2.5	4	7	
									3.0	16	12	
									3.5	3	2	
									4.0	0	1	
(P > 0.05)												
Bairati et al., 2005 Canadá	CG = 62 GE = 63	CCP	65 – 75 Gy / 2 a 2.2 Gy 6 semanas	Antioxidantes e vitaminas (273) α -tocoferol e β -caroteno (79) α -tocoferol sozinho (194)	α -tocoferol (400IU) e β -caroteno (30mg) Diariamente durante a RT e por 3 anos após	Placebo (263)	Pele amarelada α -tocoferol e β -caroteno (33/79) α -tocoferol sozinho (11/194)	RTOG	Durante RT			
									GRAU	GE (%)	GC (%)	
									0	0.4	0.8	
									1	14.7	10.3	
									2	65.8	64.3	
									3	18.8	24.0	
									4	0.4	0.8	
									No final da RT			
									GRAU	GE (%)	GC (%)	
									0	0.7	0.8	
									1	18.8	16.0	
									2	65.1	62.7	
									3	15.1	20.2	
									4	0.4	0.4	
Bracone et al., 2021 Itália	CG = 58 ±11 GE = 59 ± 11	Mama	1º Grupo: 40 Gy/ 2.5 Gy Boost: 4 Gy/ 0.25 Gy 2º Grupo: 50 Gy/ 2 Gy Boost: 10 Gy/ 0.40 Gy 3 a 5 semanas	Antocianina (97)	Antocianina (125mg) 3 <i>stick-pack</i> , 3 vezes ao dia Iniciados uma semana antes do início da RT usados até o final 2 a 5 semanas	Placebo (95)	Sem EA	RTOG	GRAU	GE (%)	GC (%)	
									0	32	33	
									1	40	42	
									2	28	25	

Características do estudo		Características dos participantes			Características da intervenção				Características da RD		
Autor, ano e país	Idade (média)	Tipo de câncer	Protocolo de tratamento (Dose total/ dose por fração) Duração da RT	GE (n)	Fórmula da SO Posologia	GC (n)	EA de SO (EA/amostra)	Critérios de avaliação da RD	Principais Resultados		
Dale et al., 2001 Índia	GC = 49.3 ±13.9 GE = 49.9 ±10.5	Câncer do colo do útero	50-60 Gy/ 2 Gy	Enzimas (60)	Wobe-Mugos - papaína (100mg), tripsina (40mg) e quimotripsina (40mg)	Nenhum tratamento (60)	Incapaz de relacionar diretamente quaisquer efeitos colaterais com SO	RTOG	GRAU	GE (n)	GC (n)
			5 semanas						0	18	4
			BQT – 20-30 Gy						1	29	22
									2	10	24
									3	3	9
					3 comprimidos, 4 vezes ao dia – 7 dias antes da RT				4	0	1
					9 semanas				P < 0.001 IC 95% (0.41 – 1.02)		
Eda et al., 2016 Turquia	GC = 46 GE = 50.27	Mama	50 Gy/ 2 Gy mama e tórax	Glutamina (18)	Glutamina (15g) dia em 3 doses divididas	Placebo (20)	Sem EA	RTOG	GRAU	GE n (%)	GC n (%)
			66 Gy/ 16 Gy no leito tumoral após cirurgia conservadora da mama						0	0 (0)	0 (0)
			50 Gy em pacientes recebendo radioterapia na área supraclavicular						1	16 (88.9)	0 (0)
									2	2 (11.1)	16 (80)
									3	0 (0)	4 (20)
					1 semana antes da RT e até 1 semana após a RT				4	0 (0)	0 (0)
									P < 0.001		
Gujral et al., 2001 Índia	GC = 51.2 ±11.2 GE = 50.3±9.4	CCP	50-70 Gy/ 2 Gy	Enzimas (53)	Combinação de enzimas (Wobe-Mugos E, MUCOS Pharma, Geretsried, Germany), contendo papaína (100mg), tripsina (40mg) e quimotripsina (40mg) 3 vezes ao dia	Nenhum tratamento (46)	Incapaz de relacionar diretamente quaisquer efeitos colaterais com SO	RTOG	GRAU	GE (%)	GC (%)
			6-7 semanas						0	08	0
									1	27	11
									2	16	17
									3	02	07
					3 dias antes da RT até 5 dias após. Aproximadamente 8 semanas				4	0	11
									P < 0.0001		
Huang et al., 2015 China	GC = 52.1 ± 9.2 GE = 51.2 ± 10.5	Mama	50-50.4 Gy/ 1.8-2.0 Gy	Extrato de Adlay Bran (73)	Extrato de Adlay Bran (500 mg) 4 cápsulas/dia - 2 doses (cada cápsula 500 mg) 5-6 semanas	Placebo (Óleo de Olívia) (37)	Inchaço abdominal (1/73) Fezes aquosas leves (1/73)	RTOG	GRAU	GE n (%)	GC n (%)
			5 a 6 semanas						0	4 (5.5)	0 (0)
									1	36 (49.3)	9 (24.3)
									2	25 (34,2)	25 (67.6)
									3	8 (11)	3 (8.1)
									4	0 (0)	0 (0)
									P = 0.006		

Características do estudo	Características dos participantes			Características da intervenção					Características da RD		
Autor, ano e país	Idade (média)	Tipo de câncer	Protocolo de tratamento (Dose total/ dose por fração) Duração da RT	GE (n)	Fórmula da SO Posologia	GC (n)	EA de SO (EA/amostra)	Critérios de avaliação da RD	Principais Resultados		
Huang et al., 2019 China	GC = 52.6 ± 10.3 GE = 52.2 ± 9.5	CCP	Cirurgia: 60-66 Gy / 2 Gy	Glutamina (31)	l-glutamina (10g l-glutamina e 5g maltodextrina)	Placebo (15 g maltodextrina) (33)	Não informado	CTCAE	GRAU 0-1 2-3	GE n (%) 17 (39.9) 26 (60.5) P = 0.096	GC n (%) 13 (61.9) 8 (38.1)
			Sem cirurgia: 70 Gy/ 2 Gy		3 vezes ao dia começando 1 semana antes da RT, durante a RT e após. Dissolvido em água fria 30 minutos antes de uma refeição. Aproximadamente 9 semanas						
			Cisplatina ou Carboplatina com adição de 5-FU ou Paclitaxel								
Huang et al., 2020 China	GC = 51.2 ± 7.89 GE = 49.07 ± 9.16	CCP	54-69 Gy/2 Gy- 1.8 Gy	Nutrison® (ONS) (58)	ONS 400 mL - uma vez por dia	Nenhum tratamento (56)	Distensão abdominal Diarreia	RTOG	GRADE 2-3	GE (%) 21 P > 0.446	GC (%) 27
			2 ou 3 ciclos QT (docetaxel – platina)		Pacientes com dieta oral recusada, ONS será adicionado várias vezes ao dia (até 30 kcal/kg por dia)						
			6 semanas								
Imai et al., 2014 Japão	GC = 64 (41-76) GE = 62 (42-74)	CCP	60-70 Gy	HMB/Arg/Gln (16)	24g de HMB/Arg/Gln - HMB (1.2g), Arg (7g) e Gln (7g)	Nenhum tratamento (18)	Nenhum EA relatado	CTCAE	GRAU 0 1 2 3 4	GE (n) 0 6 7 3 0	GC (n) 0 1 15 2 0
			Cisplatina (100 ou 80 mg/m²) A cada 3 semanas		Duas vezes ao dia dissolvido em 240 – 300 ml de água						
					Primeiro dia de tratamento até 1 semana após a conclusão						
Lievens et al., 1998 Bélgica	ND	CCP	55 Gy / 2.2 Gy 5 semanas	Sucralfato (38)	Sucralfato (1g) 6 vezes ao dia	Placebo (45)	Sintomas gastrointestinais (12/38)	Scoring system developed exclusive	GE (média ±DP) 2.5 ± 1.2	GC (média ±DP) 2.3 ± 1.3	
			55 Gy / 2 Gy 6 semanas		A ingestão oral foi iniciada na manhã da primeira sessão de RT e mantida durante toda a RT						
					Aproximadamente 5semanas						

BQT = Braquiterapia; CCP = Câncer de Cabeça e Pescoço; CTC = *Common toxicity Criteria*; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DP = Desvio Padrão; EA = Eventos Adversos; EUA = Estados Unidos da América; FU = Fluorouracil; GC = Grupo Controle; GE = Grupo Experimental; Gy = *Gray*; HMB/Arg/Gln = β -hidroxi- β -metilbutirato, arginina e glutamina; IC = Intervalo de Confiança; ND = Não Determinado; NI = Não Informado; PTX = Pentoxifilina; QT = Quimioterapia; RD = radiodermatite; RDS Score = *Radiation Dermatitis Severity Score*; RT = Radioterapia; RTOG = *Radiation Therapy Oncology Group*; SO = Suplementação Oral.

* Radioterapia pélvica: carcinomas do retossigmoide, carcinoma endometrial, câncer de colo uterino, carcinoma de vulva e câncer de próstata.

Fonte: elaborado pela autora.

5.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

Os estudos incluídos na amostra foram avaliados de forma individual quanto ao risco de viés por meio da ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (STERNE et al., 2019).

Doze ensaios clínicos aleatorizados foram classificados como alto risco de viés por conter um ou mais domínios comprometidos quanto à confiabilidade dos resultados (AYGENC et al., 2004; DALE et al., 2001; EDA et al., 2016; GUJRAL et al., 2001; HUANG et al., 2015; HUANG et al., 2020; IMAI et al., 2014; LIEVENS et al., 1998; LIN et al., 2006; RYAN et al., 2013; LOPEZ-VAQUERO et al., 2017; MARTIN et al., 2002). Os domínios relacionados à aleatorização e cegamento contribuíram para a classificação dos ensaios clínicos como alto risco de viés. Dez estudos descreveram como a aleatorização e o cegamento foram realizados (BAIRATI et al., 2005; BRACONE et al., 2021; HUANG et al., 2015; HUANG et al., 2019; LIN et al., 2006; LOPEZ-VAQUERO et al., 2017; MARTIN et al., 2002; RYAN et al., 2013; RYAN et al., 2017; TALAKES et al., 2022). Adicionalmente, quatro artigos indicam que o estudo foi aberto, sem envolver qualquer processo de cegamento em sua condução (DALE et al., 2001; GUJRAL et al., 2001; HUANG et al., 2020; IMAI et al., 2014).

O risco de viés foi considerado baixo em 5 estudos em todos os domínios avaliados (BAIRATI, et al., 2005; BRACONE et al., 2021; HUANG et al., 2019; RYAN et al., 2017; TALAKESH et al., 2022), permitindo que se atribuísse aos resultados apresentados maior confiabilidade.

A Figura 4 apresenta a síntese dos dados da avaliação do risco de viés de cada estudo. O Apêndice C apresenta o descritivo utilizado para embasar a decisão quanto ao risco de viés de cada domínio avaliado.

Figura 4 – Síntese da avaliação dos autores sobre cada item do risco de viés para os estudos.
Brasília, DF, Brasil, 2023

	Bias due to randomization process	Bias due derivation from intended intervention	Bias due to missing of outcomes data	Bias in measurement of outcome	Bias in selection of reported outcome	Overall risk of bias
Aygenç et al., 2004	?	-	-	-	+	-
Bairati et al., 2005	+	+	+	+	+	+
Bracone et al., 2021	+	+	+	+	+	+
Dale et al., 2001	-	+	+	-	?	-
Eda et al., 2016	?	+	+	-	?	-
Gujral et al., 2001	-	+	+	-	+	-
Huang et al., 2015	?	-	+	-	-	-
Huang et al., 2019	+	+	+	+	+	+
Huang et al., 2020	-	+	+	+	+	-
Imai et al., 2014	-	?	+	-	+	-
Lievens et al., 1998	?	?	-	-	?	-
Lin et al., 2006	+	-	+	+	+	-
Lopez-Vaquero et al., 2017	+	+	+	+	+	+
Martin et al., 2002	+	+	-	+	+	-
Ryan et al., 2013	+	+	+	-	+	-
Ryan et al., 2017	+	+	+	+	+	+
Talakesh et al., 2022	+	+	+	+	-	-

Legenda:  Baixo risco  Algumas preocupações  Alto risco

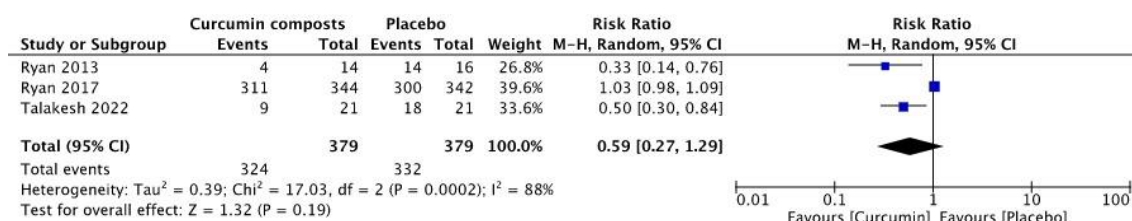
Fonte: elaborado pela autora na ferramenta Revman 5.4

5.4 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Para análise estatística, os estudos foram divididos em subgrupos de acordo com as seguintes intervenções: compostos curcuminoides (RYAN et al., 2013; RYAN et al., 2017; TALAKESH et al., 2022), glutamina (EDA et al., 2016; HUANG et al., 2019; LOPEZ-VAQUERO et al., 2017) e Wobe-Mugos (DALE et al., 2001; GUJRAL et al., 2001; MARTIN et al., 2002).

Três estudos avaliaram os compostos curcuminoides para manejo da radiodermatite em pacientes com câncer de mama (RYAN et al., 2013; RYAN et al., 2017; TALAKESH et al., 2022). Os dados referentes ao desenvolvimento de descamação úmida foram agrupados para análise estatística. Uma metanálise de efeito aleatório não demonstrou diferença estatisticamente significativa na ocorrência de descamação úmida entre a suplementação oral com composto curcuminóide e o grupo placebo (RR 0,59; IC 95% 0,27 a 1,29; $P = 0,19$; $I^2 = 88\%$) (Figura 5).

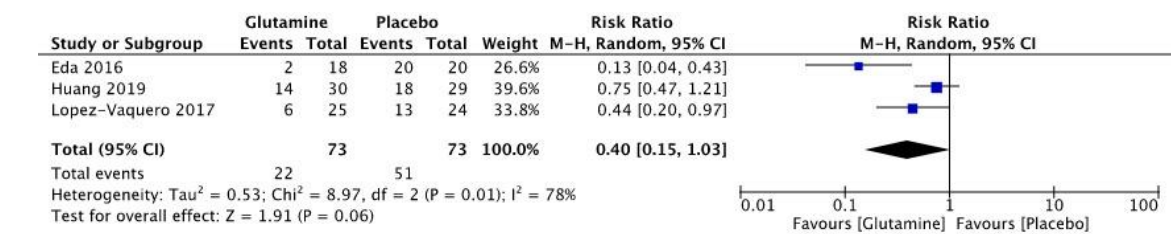
Figura 5. *Forest Plot* da comparação da suplementação oral com curcuminóide vs. placebo para análise de descamação úmida. Brasília, DF, Brasil, 2023.



Fonte: elaborado pela autora na ferramenta Revman 5.4

Dois estudos avaliaram a glutamina para o manejo da radiodermatite em pacientes com câncer de mama (EDA et al., 2016; HUANG et al., 2019) e um para câncer de cabeça e pescoço (LOPEZ-VAQUERO et al., 2017). Os dados referentes ao desenvolvimento de descamação úmida foram agrupados para análise estatística. A metanálise demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa na ocorrência de radiodermatite grau 2 ou superior entre os grupos que usaram glutamina e placebo (RR 0,40; IC 95%, 0,15 a 1,03; $P = 0,06$; $I^2 = 78\%$) (Figura 6).

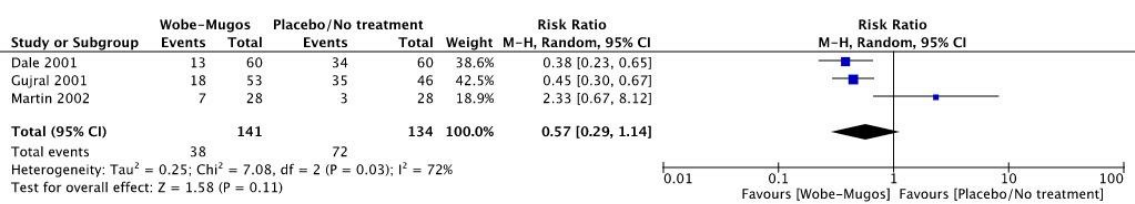
Figura 6. *Forest Plot* da comparação da suplementação oral com glutamina vs. placebo para ocorrência de radiodermatite grau 2 ou superior. Brasília, DF, Brasil, 2023.



Fonte: elaborado pela autora na ferramenta Revman 5.4

Um estudo avaliou o Wobe-Mugos para manejo da radiodermatite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (GUJRAL et al., 2001) e dois em pacientes submetidos à radiação pélvica (DALE et al., 2001; MARTIN et al., 2002). A metanálise de efeito aleatório mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de radiodermatite grau 2 ou superior entre os grupos que usaram suplementação enzimática oral (Wobe-Mugos) e placebo/nenhum tratamento (RR 0,57; IC 95% 0,29 a 1,14; $P = 0,11$; $I^2 = 72\%$) (Figura 7).

Figura 7. *Forest Plot* da comparação da suplementação oral com Wobe-Mugos vs. placebo/nenhum tratamento para ocorrência de radiodermatite grau 2 ou superior. Brasília, DF, Brasil, 2023.



Fonte: elaborado pela autora na ferramenta Revman 5.4

5.5 CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência foi avaliada por desfechos, utilizando o sistema GRADE, considerando o agrupamento realizado para composto curcuminoide, glutamina e Wobe-Mugos. Os resultados variaram de moderado a baixo. O rebaixamento ocorreu principalmente

devido aos domínios risco de viés e inconsistência. Os resultados detalhados para cada julgamento estão disponíveis na Tabela 2.

Tabela 2. Síntese da avaliação da qualidade das evidências, segundo sistema de classificação GRADE. Brasília, DF, Brasil, 2023

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da qualidade				Qualidade GRADE
			Inconsistências	Evidências indiretas	Imprecisão	Outras considerações	
Grupos curcumina vs. placebo para descamação úmida							
3	Ensaio clínico aleatorizado	sem limitações graves	grave ^a	sem limitações graves	sem limitações graves	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado
Grupos glutamina vs. placebo para radiodermatite grau 2 ou superior							
3	Ensaio clínico aleatorizado	grave ^b	grave ^c	sem limitações graves	sem limitações graves	Nenhum	⊕⊕○○ Baixo
Wobe-Mugos vs. nenhum tratamento para radiodermatite grau 2 ou superior							
3	Ensaio clínico aleatorizado	grave ^b	grave ^d	sem limitações graves	sem limitações graves	Nenhum	⊕⊕○○ Baixo

IC: Intervalo de confiança

a. Inconsistência de 88% (I²).

b. Limitações na descrição da aleatorização e na mensuração do desfecho.

c. Inconsistência de 78% (I²). Os estudos avaliaram pacientes com diferentes tipos de câncer.

d. Inconsistência de 72% (I²). Os estudos avaliaram pacientes com diferentes tipos de câncer.

Fonte: elaborada pela autora

Discussão

6. DISCUSSÃO

A radiodermatite aguda causa diversos sinais e sintomas que impactam na qualidade de vida e no sucesso do plano terapêutico do paciente (ROBIJNS, LAUBACH, 2018; ZHAO et al., 2022; TALAKESH et al., 2022). Diante de numerosos estudos que avaliam intervenções para o manejo da radiodermatite e da necessidade de maior consenso acerca das medidas mais eficazes para prevenir essa radiotoxicidade, faz-se importante a síntese de evidências para prevenir e/ou tratá-la. Esta é a primeira revisão sistemática para investigar os efeitos exclusivos da suplementação oral no manejo da radiodermatite aguda em pacientes com câncer submetidos à radioterapia. Trata-se de uma temática promissora, principalmente por se tratar de uma terapia de efeito sistêmico, baixo custo, fácil acesso e administração (MENÊSES et al., 2019).

Os estudos incluídos mostraram heterogeneidade no que concerne aos tipos de câncer, aos protocolos de radioterapia, à associação com quimioterapia, aos tipos de substâncias e dosagem utilizadas na suplementação oral e às escalas utilizadas para avaliar a radiodermatite.

Dentre as suplementações orais mais estudadas para o manejo da radiodermatite em pacientes submetidos à radioterapia, destaca-se o composto curcuminóide, presente em três estudos (TALAKESH et al., 2022; RYAN et al., 2013; RYAN et al., 2017). Trata-se de um fitoterápico natural, componente polifenólico da cúrcuma (NORMANDO et al., 2019). A curcumina tem como alvo mediadores inflamatórios, que tem a função de atenuar a liberação de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas, diminuindo a produção de radicais livres e melhorando a toxicidade tecidual (KIA et al., 2021). Além disso, a curcumina possui propriedades antibacterianas, antitumorais e antioxidantes, contribuindo para melhor cicatrização de feridas e proliferação celular (MODARESI et al., 2017). Dentre os desafios encontrados no uso da ingestão oral da curcumina na prática clínica, estão a sua baixa solubilidade aquosa, metabolismo rápido e meia vida curta, causando má absorção no sistema gastrointestinal. Estratégias baseadas em nanotecnologia tendem a melhorar a biodisponibilidade e eficiência da curcumina como suplemento oral (TALAKESH et al., 2022). Além disso, uma substância chamada piperina aumenta biodisponibilidade total da curcumina sem comprometer sua atividade biológica, por meio de formulação combinada ou desenvolvimento de análogos sintéticos (RYAN et al., 2013).

Uma revisão sistemática mostrou que existem evidências de que uso oral ou tópico da curcumina podem beneficiar terapêuticamente a saúde da pele (VAUGHN et al., 2016). Um estudo *in vivo* utilizando camundongos evidenciou que o uso da curcumina oral reduziu a

toxicidade aguda e crônica por meio da regulação negativa de citocinas inflamatórias e fibrogênicas na pele e no músculo irradiado (OKUNIEFF et al., 2006). Em ensaios clínicos incluídos nesta revisão, os resultados mostram que, embora a curcumina possa aliviar a radiodermatite, não houve redução significativa dessa toxicidade (TALAKESH et al., 2022; RYAN et al., 2017). Em contrapartida, estudos publicados abordam que a curcumina foi considerada eficaz na redução da gravidade da radiodermatite e na descamação úmida (RYAN et al., 2013; PALATTY et al., 2014; VAUGHN et al., 2016).

A metanálise dessa revisão sistemática não mostrou diferença estatisticamente significativa na ocorrência de descamação úmida entre os grupos que utilizaram compostos curcuminoides orais e os grupos que utilizaram placebo (RR 0,59; IC 95% 0,27 a 1,29; $P = 0,19$; $I^2 = 88\%$) (RYAN et al., 2013; RYAN et al., 2017; TALAKESH et al., 2022). No entanto, uma metanálise de 5 ensaios clínicos mostrou que os compostos curcuminoides reduziram a mucosite oral (RR 0,48, IC 95% 0,23 a 0,99, $P = 0,05$) (DHARMAN et al., 2021). Ryan et al. (2013) não observaram aumento significativo na gravidade da diarreia com o uso de compostos curcuminoides em comparação com placebo, e não relataram eventos adversos significantes durante o estudo, referindo que esses pacientes toleraram bem a curcumina oral. No entanto, Ryan et al. (2017) observaram que os motivos para suspensão do uso da suplementação oral após o início do estudo, no braço da curcumina, incluíram diarreia/náusea/vômito (17; 15,7%), tamanho da cápsula (6; 5,6%) e reação alérgica (5; 4,6%). Talakesh et al. (2022) não relataram eventos adversos relacionados ao uso de curcumina.

A glutamina, outra substância que foi evidenciada em três estudos incluídos nessa revisão (LOPEZ-VAQUERO et al., 2017; EDA et al., 2016; HUANG et al., 2019), é um L-alfa-aminoácido não essencial livre mais abundante no corpo humano e indispensável para praticamente todas as células de proliferação rápida (ALBSUBAIE et al., 2021). Devido ao intenso estresse catabólico em indivíduos submetidos à terapia antineoplásica, a demanda utilizada de glutamina excede a da capacidade de síntese endógena, tornando a suplementação oral necessária e benéfica (ANDERSON, LALLA, 2020). A glutamina possui características energéticas, imunomoduladoras, com propriedades anti-inflamatória e antioxidante, sendo considerada um combustível para linfócitos, desempenhando, assim, um papel importante no processo de defesa de infecções (ALSUBAIE et al., 2021).

Em um estudo *in vitro*, a glutamina foi descrita como responsável por aumentar a síntese do colágeno na cicatrização, ocasionando assim, um efeito preventivo da radiodermatite (KARNA et al., 2001). Uma revisão sistemática sugere que suplementar glutamina pode

diminuir a gravidade das toxicidades induzidas pela radiação, reduzindo parâmetros inflamatórios e acelerando a reepitelização da lesão (LEUNG; CHAN, 2016). Esses estudos se alinham com os ensaios clínicos, que mostram uma redução significativa da incidência e gravidade da radiodermatite no grupo que utilizou glutamina (LOPEZ-VAQUERO et al., 2017; EDA et al., 2016). Evidências semelhantes foram observadas em estudo que avaliou um suplemento contendo β -hidroxi- β -metilbutirato, arginina e glutamina, utilizado em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, que mostrou redução na incidência de radiodermatite grau 2 e diminuição no tempo de cicatrização da radiodermatite grau 1 e 2 (IMAI et al., 2014). Em contrapartida, em outro estudo não houve diferenças estatisticamente significantes entre o braço que suplementou glutamina e o grupo controle (HUANG et al., 2019).

A metanálise desse estudo não mostrou diferença estatisticamente significativa na ocorrência de radiodermatite grau 2 ou superior entre os grupos que usaram glutamina e placebo (RR 0,40; IC 95% 0,15 a 1,03; P = 0,06; I^2 = 78%) (EDA et al., 2016; HUANG et al., 2019; LOPEZ-VAQUERO et al., 2017). No entanto, esses estudos reforçam seu potencial efeito no manejo clínico da radiodermatite, sua segurança e boa tolerabilidade. Além disso, um estudo demonstrou que o uso da HMB/Arg/Glutamina foi potencialmente eficaz na prevenção de radiodermatite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, sendo bem tolerado, seguro e de fácil administração (IMAI et al., 2014).

A preparação enzimática do Wobe-Mugos foi analisada como suplemento oral em pacientes submetidos à radioterapia em três estudos incluídos (DALE et al., 2001; GUJRAL et al., 2001; MARTINS et al. 2002). Trata-se de uma combinação de enzimas proteolíticas constituída por papaína, tripsina e quimotripsina, que auxiliam na degradação do metabolismo tóxico e inflamatório, desintegrando microtrombos e, conseqüentemente, melhorando a microcirculação (DÖRR et al., 2007). Um ensaio clínico aleatorizado mostrou que não houve benefício do uso de Wobe-Mugos oral para prevenção de mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia (DÖRR et al., 2007) e nem na redução de náuseas, vômitos, fadiga, diarreia e reações cutâneas (MARTIN et al., 2002). No entanto, dois ensaios clínicos mostraram uma melhora estatisticamente significativa a favor do grupo tratado com enzimas em relação à gravidade da radiodermatite. Ambos os estudos não realizaram o cegamento dos participantes, o que pode ter influenciado os resultados apresentados (DALE et al., 2001; GUJRAL et al., 2001).

A metanálise não demonstrou diferença estatisticamente significativa na ocorrência de radiodermatite grau 2 ou superior entre os grupos que usaram suplementação enzimática oral

(Wobe-Mugos) e nenhum tratamento (RR 0,57; IC 95% 0,29 a 1,14; P = 0,11; I² = 72%) (DALE et al., 2001; GUJRAL et al., 2001, MARTIN et al., 2002). Chan et al. (2014) analisou dois desses resultados (DALE et al., 2001; GUJRAL et al., 2001) em uma metanálise de efeito fixo incluindo 219 participantes e sugeriu que as chances de desenvolver radiodermatite eram 87% menor para pessoas que receberam Wobe-Mugos E oral (enzimas proteolíticas contendo 100 mg de papaína, 40 mg de tripsina e 40 mg de quimotripsina) (três comprimidos) do que nenhum medicamento (OR 0,13, IC 95% 0,05 a 0,38, p < 0,0005). Além disso, os estudos que avaliam Wobe-Mugos, incluídos nesta revisão, não foram capazes de relacionar diretamente quaisquer eventos adversos relatados à suplementação oral (GUJRAL et al., 2001), especialmente quando os estudos avaliavam pacientes com câncer pélvico submetidos à radioterapia, que comumente apresentam eventos adversos gastrointestinais (DALE et al., 2001; MARTIN et al., 2002), limitando as informações sobre a segurança e tolerância do uso da enzima.

Outras substâncias foram avaliadas pelos estudos incluídos nesta revisão.

A antocianina, avaliada em um estudo (BRACONE et al., 2021), é um polifenol, com ação antioxidante que contribui para redução do estresse oxidativo e, consequentemente, regulação da resposta inflamatória da lesão. Além disso, tem potencial para estimular proteínas da matriz extracelular em fibroblastos da pele humana, como colágeno e elastina (NANASHIMA et al., 2018), alterar a liberação de citocinas inflamatórias e atenuar o excesso de radicais de oxigênio gerados em decorrência da exposição à radiação ionizante (AMBER; SHIMAN; BADIAVAS, 2013). Uma revisão sistemática mostrou que existem estudos que utilizaram polifenóis creme em pacientes submetidos à radioterapia para prevenir ou reduzir a toxicidade da pele, no entanto, os resultados apresentados foram inconclusivos ou contraditórios (YEE et al, 2018). No estudo incluído nesta revisão, não houve diferença entre a suplementação oral no grupo de antocianina e o grupo placebo, porém, a substância foi bem tolerada, sem relato de nenhum evento adverso (BRACONE et al., 2021).

A pentoxifilina, derivado de metilxantina, possui efeito vasodilatador periférico, com potencial de aumentar o fornecimento de oxigênio nos tecidos. Em um estudo realizado *in vivo* utilizando camundongos, a pentoxifilina preveniu a radiodermatite tardia (LEE et al., 2000). Em outro estudo realizado em animais, a pentoxifilina contribuiu para redução da gravidade da radiodermatite tardia (DION; HUSSEY; OSBORNE, 1989). Esses resultados estão em conformidade com estudo que demonstrou que as alterações cutâneas tardias foram mais graves no grupo controle quando comparado ao grupo intervenção. No entanto, não foi encontrado efeitos positivos no controle da dor e na radiodermatite aguda. Ademais, dentre os eventos

adversos apresentados com o uso dessa substância, encontram-se sintomas gastrointestinais e tontura (AYGENC et al., 2004).

O zinco, analisado em um dos estudos incluídos (LIN et al., 2006), é conhecido como um ingrediente importante no contexto da resposta metabólica na cicatrização de feridas após uma lesão, além de possuir efeito antioxidante, papel importante para melhoria da imunidade, protegendo contra danos dos radicais livres durante a resposta inflamatória, provendo o crescimento celular e, conseqüentemente, diminuindo apoptose (ANANDHI; SHARIEF; RAHIL, 2020). O benefício da suplementação de zinco na mucosite oral foi ilustrado em ensaios clínicos aleatorizados (SANGTHAWAN; PHUNGRASSAMI; SINKITJARURNCHAI, 2013; RAMBOD; PASYAR; RAMZI, 2018). No estudo analisado nesta revisão, a gravidade da inflamação e radiodermatite grau 2 foram mais intensas no grupo placebo, quando comparado ao grupo intervenção. Durante o uso dessa substância, não foi reportado nenhum evento adverso, como desconforto gastrointestinal, provavelmente devido à dosagem de zinco administrada no estudo (LIN et al., 2006).

A semente inteira ou parte do farelo do *adlay* possui múltiplas propriedades farmacológicas, incluindo propriedades anti-inflamatórias, por meio de supressão da expressão de COX-2 (HUANG et al., 2015; CHEN et al., 2011) e antioxidantes, por meio da eliminação de radicais de ânion superóxido (CHUNG et al., 2010). Em particular, a parte do farelo de *adlay* demonstrou ter maior atividade anti-inflamatória e antioxidante (ZHAO et al., 2014). O estudo analisado nesta revisão mostrou que a ocorrência de radiodermatite grau 2 ou superior foi significativamente menor em pacientes que receberam tratamento com extrato de farelo de *adlay* em comparação com placebo. No entanto, o estudo apresentou limitações como proporções desiguais de aleatorização, visando aumentar as taxas de recrutamento dos participantes e aspectos relacionados ao cegamento, o que pode ocasionar maior risco de viés ao estudo. Alguns participantes apresentaram inchaço abdominal e fezes aquosas leves com uso da substância (HUANG et al., 2015).

O sucralfato é um composto polissulfato, que apresenta atividades antioxidantes, especialmente na eliminação de radicais livres e aumento dos níveis de glutathione. A eliminação de radicais livres é de suma importância na prevenção da radiodermatite, por se tratar dos principais efeitos deletérios da radioterapia, com destruição de células saudáveis (FALKOWSKI et al., 2009). Dois estudos apresentaram efeitos positivos no uso do sucralfato creme para prevenção de radiodermatite (MAICHE; ISOKANGAS; GRÖHN, 1994; WELLS et al., 2004). Porém, um estudo mostrou que a evolução temporal dos escores médios para

radiodermatite, não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os dois braços de tratamento em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Seu uso oral não apresentou nenhuma evidência clínica indicando o uso do sucralfato para manejo da radiodermatite e culminou em sintomas gastrointestinais no grupo que utilizou a substância (LIEVENS et al., 1998).

No que concerne aos desfechos secundários avaliados, a dor foi considerada estatisticamente igual no grupo que recebeu pentoxifilina e no grupo placebo ($P = 0.05$) (AYGENC et al., 2004). No grupo que utilizou a nano-curcumina, o relato de alívio de dor foi significativamente reduzido na sétima semana de avaliação, quando comparado ao grupo controle ($P < 0.05$) (TALAKESH et al., 2022). No entanto, nos estudos (RYAN et al., 2017; RYAN et al., 2013) não foram relatadas diferenças notáveis no alívio da dor sensorial, afetiva ou percebida entre os pacientes nos grupos que utilizaram composto curcuminoide e placebo. Lopez-Vaquero et al. (2017) não identificou diferenças estatisticamente significativas entre o grupo da glutamina e placebo relacionados à dor ($P = 0.574$).

A análise dos critérios de avaliação da radiodermatite variou entre os estudos. As principais escalas utilizadas na literatura, como RTOG e CTCAE, são baseadas em mensurações visuais dos sinais apresentados na pele (BONTEMPO et al., 2022; PARTL et al., 2017). O avaliador analisa esses critérios de forma subjetiva, o que pode levar a um viés significativo na avaliação da radiodermatite (GONZÁLEZ-SANCHÍS et al., 2014). Ambas as escalas são semelhantes no que concerne aos critérios de avaliação da radiodermatite aguda, o que viabiliza a comparação entre elas nas análises dos estudos. No entanto, quatro dos estudos analisados nessa revisão utilizaram escalas pouco difundidas na prática clínica, dificultando a avaliação, interpretação e comparação dos resultados com os demais estudos (AYGENC et al., 2004; LIEVENS et al., 1998; RYAN et al., 2013; RYAN et al., 2017).

Algumas limitações dessa revisão sistemática devem ser consideradas. Sugerimos que mais estudos clínicos com amostras maiores acerca da suplementação oral precisam ser realizados para analisar os reais efeitos das substâncias, bem como, determinar a dosagem e duração adequada para prevenção e tratamento da radiodermatite. Além disso, vale ressaltar que houve heterogeneidade entre os estudos, no que concerne aos tipos de câncer, as intervenções, concentrações, período de administração, grupos comparadores e escalas utilizadas para avaliação da radiodermatite. A grande variedade entre as intervenções e comparações, impossibilitou a inclusão de um maior número de estudos na metanálise.

Conclusão

7. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que o uso de suplementação oral não pode ser recomendado para prevenção e/ou tratamento da radiodermatite aguda em pacientes com câncer submetidos à radioterapia devido a evidências fracas, insuficientes e/ou conflitantes.

Dentre as suplementações orais avaliadas, os compostos curcuminoides, glutamina e Wobe-Mugos não mostraram diferenças estatisticamente significantes no manejo da radiodermatite grave. Além disso, a certeza da evidência foi avaliada como moderada a baixa para o desfecho de descamação úmida e radiodermatite grau 2 ou superior com o uso dessas substâncias. No entanto, apesar de não haver resultados significantes, a glutamina mostrou-se uma substância promissora pelo efeito radioprotetor, podendo ser bem tolerada pelos pacientes em uso.

Esses resultados sugerem que mais ensaios clínicos aleatorizados com rigor metodológico adequado e amostras maiores são necessários para avaliar a eficácia da glutamina na prevenção e/ou tratamento da radiodermatite aguda. Além disso, destaca-se a importância de seguimentos mais longos, que permitam uma melhor avaliação da segurança e tolerância da suplementação oral.

Referências

REFERÊNCIAS

- ALSUBAIE, H. M. et al. Glutamine for prevention and alleviation of radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck squamous cell cancer: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. **Head & Neck**, 9 jul. 2021.
- AMBER, K. T.; SHIMAN, M. I.; BADIAVAS, E. V. The Use of Antioxidants in Radiotherapy-Induced Skin Toxicity. **Integrative Cancer Therapies**, v. 13, n. 1, p. 38–45, 31 maio 2013.
- ANANDHI, P.; SHARIEF, R. M.; RAHILA, C. The Benefit of Zinc Sulfate in Oropharyngeal Mucositis during Hyperfractionated Accelerated Concomitant Boost Radiotherapy with Concurrent Cisplatin for Advanced-Stage Oropharyngeal and Hypopharyngeal Cancers. **Indian Journal of Palliative Care**, v. 26, n. 4, p. 437–443, 2020.
- ANDERSON, P. M.; LALLA, R. V. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1675, 4 jun. 2020.
- AYGENC, E. et al. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: A clinical study. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 130, n. 3, p. 351–356, 2004.
- AZENHA, D.; LOPES, M. C.; MARTINS, T. C. Claspín: From replication stress and DNA damage responses to cancer therapy. **Advances in Protein Chemistry and Structural Biology**. [s.l.] Academic Press Inc., 2019. v. 115p. 203–246.
- BAIRATI, I. et al. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 24, p. 5805–5813, 2005.
- BONTEMPO, P. D. S. M. et al. Acute radiodermatitis in cancer patients: incidence and severity estimates. **Revista da Escola de Enfermagem**, v. 55, p. 1–8, 2021.
- BONTEMPO, P. DE S. M. et al. Escalas para mensurar radiodermatite aguda: vantagens e desvantagens. **Conjecturas**, v. 22, n. 16, p. 84–103, 18 nov. 2022.

BRACONE, F. et al. Skin toxicity following radiotherapy in patients with breast carcinoma: is anthocyanin supplementation beneficial? **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 4, p. 2068–2077, 1 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2023: incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: < <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>>. Acesso em: 18 dez. 2022.

CHAN et al. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **BMC Cancer**. V.31, n.1, p.14:53. 2014.

CHEN, H.-J. et al. Anti-inflammatory effects and chemical study of a flavonoid-enriched fraction from adlay bran. **Food Chemistry**, v. 126, n. 4, p. 1741–1748, jun. 2011.

CHUNG, C.-P. et al. Ethyl acetate fraction of adlay bran ethanolic extract inhibits oncogene expression and suppresses DMH-induced preneoplastic lesions of the colon in F344 rats through an anti-inflammatory pathway. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 13, p. 7616–7623, 14 jul. 2010.

DALE, P. S. et al. Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 47, n.1, p. S29-34, jul. 2001.

DALLOULF, F. A. et al. Epidemiologia do câncer no sistema de saúde pública de Catanduva, São Paulo, Brasil. **CuidArte, Enferm**, p. 28–34, 2020.

DHARMAN, S. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Curcumin/Turmeric for the Prevention and Amelioration of Radiotherapy/Radiochemotherapy Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 22, n. 6, p. 1671–1684, 1 jun. 2021.

DION, M. W.; HUSSEY, D. H.; OSBORNE, J. W. The effect of pentoxifylline on early and late radiation injury following fractionated irradiation in C3H mice. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 17, n. 1, p. 101–107, 1 jul. 1989.

DÖRR, W.; HERRMANN, T. Efficacy of Wobe-Mugos® E for Reduction of Oral Mucositis after Radiotherapy. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 183, n. 3, p. 121–127, mar. 2007.

EDA, K. et al. The effects of enteral glutamine on radiotherapy induced dermatitis in breast cancer. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 2, p. 436–439, abr. 2016.

FALKOWSKI, S. et al. Radiodermatitis prevention with sucralfate in breast cancer: fundamental and clinical studies. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 1, p. 57–65, 9 dez. 2009.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183–184, mar. 2014.

GONZÁLEZ-SANCHÍS, A. et al. Looking for complementary alternatives to CTCAE for skin toxicity in radiotherapy: quantitative determinations. **Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico**, v. 16, n. 10, p. 892–897, 1 out. 2014.

GUJRAL, M. S. et al. Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 47, n.1, p.S23-S28. 2001.

HUANG, C. J. et al. Prophylactic Treatment with Adlay Bran Extract Reduces the Risk of Severe Acute Radiation Dermatitis: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015.

HUANG, C. J. et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 109, n. 3, p. 615–625, 1 mar. 2019.

HUANG, C. J. et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 109, n. 3, p. 615–625, mar. 2019.

HUANG, S. et al. A prospective randomized controlled trial on the value of prophylactic oral nutritional supplementation in locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients receiving chemo-radiotherapy. **Oral Oncology**, v. 111, dez. 2020.

IACOVELLI, N. A. et al. Prevention and treatment of radiation-induced acute dermatitis in head and neck cancer patients: A systematic review. **Future Oncology Future Medicine**, 1 fev. 2018.

IMAI, T. et al. Effect of HMB/Arg/Gln on the prevention of radiation dermatitis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 44, n. 5, p. 422–427, mai. 2014.

KARNA, E. et al. The potential mechanism for glutamine-induced collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. **Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology**, v. 130, n. 1, p. 23–32, ago. 2001.

KIA, S. J. et al. Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 21, p. 232, 14 set. 2021.

KOLE, A. J.; KOLE, L.; MORAN, M. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v. Volume 9, p. 313–323, maio 2017.

LEE, I. et al. Physiological mechanisms of radiation sensitization by pentoxifylline. **Anticancer Research**, v. 20, n. 6B, p. 4605–4609, 2000.

LEUNG, H. W. C.; CHAN, A. L. F. Glutamine in Alleviation of Radiation-Induced Severe Oral Mucositis: A Meta-Analysis. **Nutrition and Cancer**, v. 68, n. 5, p. 734–742, 4 abr. 2016.

LEVENTHAL, J.; YOUNG, M. R. Radiation dermatitis: recognition, prevention, and management. **Oncology** (Williston Park, N.Y.), v. 31, n. 12, p. 885–887, 894–899, 15 dez. 2017.

LIEVENS, Y. et al. Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. **Radiotherapy and Oncology**, v.47, n. 1, p. 149-153, dez. 1998.

LIN, L. C. et al. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: A double-blind, randomized study. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 65, n. 3, p. 745–750, jul. 2006.

LOPEZ-VAQUERO, D. et al. Double-blind randomized study of oral glutamine on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis and dermatitis in head and neck cancer. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 6, n. 6, p. 931–936, jun. 2017.

MAICHE, A.; ISOKANGAS, O.-P.; GRÖHN, P. Skin Protection by Sucralfate Cream During Electron Beam Therapy. **Acta Oncologica**, v. 33, n. 2, p. 201–203, jan. 1994.

MARTIN, T. et al. Does prophylactic treatment with proteolytic enzymes reduce acute toxicity of adjuvant pelvic irradiation? Results of a double-blind randomized trial. **Radiotherapy and Oncology**, v. 65, n.1, p. 17-22, jul. 2002.

MCMASTER UNIVERSITY. **GRADEpro Guideline Development Tool** [Internet]. Inc. GRADEpro GDT 2015. Disponível em: < <https://www.gradepro.org/>>. Acesso em: 18 mai. 2022.

MENÊSES, A. G. et al. Effects of oral supplementation in the management of oral mucositis in cancer patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, 25 jun. 2019.

MODARESI, M.; HARFBOL, M. R.; AHMADI, F. A review on pharmacological effects and therapeutic properties of curcumin. **Journal of Medicinal Plants**, v. 16, n. 62, p. 1–17, 10 maio 2017.

MURAD, M. H. et al. Rating the certainty in evidence in the absence of a single estimate of effect. **Evidence-Based Medicine**, v. 22, n. 3, p. 85–87, 1 jun. 2017.

NANASHIMA, N. et al. Blackcurrant Anthocyanins Increase the Levels of Collagen, Elastin, and Hyaluronic Acid in Human Skin Fibroblasts and Ovariectomized Rats. **Nutrients**, v. 10, n. 4, p. 495, 16 abr. 2018.

NORMANDO, A. G. C. et al. Effects of turmeric and curcumin on oral mucositis: A systematic review. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 5, p. 1318–1329, 6 mar. 2019.

NUTRISON. Mundo danone, 2019. Disponível em:

<https://www.mundodanone.com.br/nutrison-1-0-kcal/p>. Acesso em: 20 de outubro de 2022.

OKUNIEFF, P. et al. Curcumin protects against radiation-induced acute and chronic cutaneous toxicity in mice and decreases mRNA expression of inflammatory and fibrogenic cytokines. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 65, n. 3, p. 890–898, 1 jul. 2006.

OUZZANI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, 5 dez. 2016.

PAGE, M. J. et al. **The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews**. The BMJBMJ Publishing Group, 29 mar. 2021.

PALATTY, P. L. et al. Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy: a pilot study. **The British Journal of Radiology**, v. 87, n. 1038, p. 20130490, jun. 2014.

PARTL, R. et al. 128 SHADES OF RED: Objective Remote Assessment of Radiation Dermatitis by Augmented Digital Skin Imaging. **Studies in Health Technology and Informatics**, v. 236, p. 363–374, 2017.

RAMBOD, M.; PASYAR, N.; RAMZI, M. The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 33, p. 14–21, abr. 2018.

ROBIJNS, J. et al. Prevention of acute radiodermatitis by photobiomodulation: A randomized, placebo-controlled trial in breast cancer patients (TRANSDERMIS trial). **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 50, n. 7, p. 763–771, 1 set. 2018.

ROBIJNS, J.; LAUBACH, H. J. Acute and chronic radiodermatitis: Clinical signs, pathophysiology, risk factors and management options. **Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society**. Lippincott Williams and Wilkins, 2018.

RYAN W. J. et al. Oral curcumin for radiation dermatitis: a URCC NCORP study of 686 breast cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 26, n. 5, p. 1543–1552, 1 maio 2018.

RYAN, J. L. et al. Curcumin for radiation dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. **Radiation Research**, v. 180, n. 1, p. 34–43, jul. 2013.

SANGTHAWAN, D.; PHUNGRASSAMI, T.; SINKITJARURNCHAI, W. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of zinc sulfate supplementation for alleviation of radiation-induced oral mucositis and pharyngitis in head and neck cancer patients. **Journal of the Medical Association of Thailand Chotmaihet Thangphaet**, v. 96, n. 1, p. 69–76, 1 jan. 2013.

SCHMEEL, L. C. et al. Prophylactically applied Hydrofilm polyurethane film dressings reduce radiation dermatitis in adjuvant radiation therapy of breast cancer patients. **Acta Oncologica**, v. 57, n. 7, p. 908–915, 3 jul. 2018.

SCHUNEMANN, H. et al. **GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations** [Internet]. The GRADE Working Group. 2013. Disponível em: <<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>>. Acesso em: 22 mai. 2022.

SEITÉ, S.; BENSADOUN, R. J.; MAZER, J. M. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v. 9, p. 551–557, 2 nov. 2017.

SEKIGUCHI, K. et al. Efficacy of heparinoid moisturizer as a prophylactic agent for radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery: A randomized controlled trial. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 48, n. 5, p. 450–457, 1 maio 2018.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 366, n. 1, p. l4898, 28 ago. 2019.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 fev. 2021.

TALAKESH, T. et al. Effect of Nano-Curcumin on Radiotherapy-Induced Skin Reaction in Breast Cancer Patients: A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Current Radiopharmaceuticals**, v. 15, n. 24 jun. 2022.

VASCONCELOS, S.C.M.V. et al. **Effects of oral supplementation to manage radiation dermatitis in cancer patients: a systematic review**. PROSPERO 2022, CRD42022330404.

Disponível em:

<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022330404>. Acesso em: 18 mai. 2022.

VAUGHN, A. R.; BRANUM, A.; SIVAMANI, R. K. Effects of Turmeric (Curcuma longa) on Skin Health: A Systematic Review of the Clinical Evidence. **Phytotherapy Research**, v. 30, n. 8, p. 1243–1264, 23 maio 2016.

VILELA, R.A. **Uso de radioterapia estereotáxica corporal para tratamento de câncer de próstata recorrente oligometastático: revisão sistemática**. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 4 agos. 2017.

WELLS, M. et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. **Radiotherapy and Oncology**, v. 73, n. 2, p. 153–162, nov. 2004.

YAROM, N. et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines—part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, n.10, p. 3997–4010, out. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04887-x>

YEE, C. et al. Radiation-induced Skin Toxicity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Trials. **Clinical Breast Cancer**, v. 18, n. 5, p. e825–e840, out. 2018.

ZHAO, H. et al. Efficacy of Epigallocatechin-3-Gallate in Preventing Dermatitis in Patients with Breast Cancer Receiving Postoperative Radiotherapy: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Randomized Clinical Trial. **JAMA Dermatology**, v. 158, n. 7, p. 779–786, 1 jul. 2022.

ZHAO, M. et al. In Vitro and In Vivo Studies on Adlay-Derived Seed Extracts: Phenolic Profiles, Antioxidant Activities, Serum Uric Acid Suppression, and Xanthine Oxidase Inhibitory Effects. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 31, p. 7771–7778, 24 jul. 2014.

Apêndice

APÊNDICE A. ESTRATÉGIAS DE BUSCA. BRASÍLIA, DF, BRASIL, 2023

Estratégia de busca – CINHAI	Resultados
("oral supplementation" OR "drugs supplementation" OR "supplement" OR "supplemental" OR "supplementation" OR "Dietary supplements" OR "Dietary Supplement" OR "Dietary Supplementations" OR "Food Supplementations" OR "Food Supplements" OR "Food Supplement" OR "supplementary medicine" OR "supplemental nutrition" OR "multivitamin" OR "vitamins" OR "vitamin a" OR "vitamin e" OR "zinc" OR "glutamine" OR "antioxidants" OR "sucralfate" OR "enzyme") AND ("radiodermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radiation reaction" OR "acute radiation reactions" OR "radiation-induced dermatitis" OR "skin reaction" OR "skin reactions" OR "skin toxicity" OR "skin toxicities" OR "radiation toxicity" OR "tissue complications") AND ("radiotherapy" OR "radiation therapy" OR "ionizing radiation")	444
Estratégia de busca – COCHRANE	Resultados
("oral supplementation" OR "drugs supplementation" OR "supplement" OR "supplemental" OR "supplementation" OR "Dietary supplements" OR "Dietary Supplement" OR "Dietary Supplementations" OR "Food Supplementations" OR "Food Supplements" OR "Food Supplement" OR "supplementary medicine" OR "supplemental nutrition" OR "multivitamin" OR "vitamins" OR "vitamin a" OR "vitamin e" OR "zinc" OR "glutamine" OR "antioxidants" OR "sucralfate" OR "enzyme" AND ("radiodermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radiation reaction" OR "acute radiation reactions" OR "radiation-induced dermatitis" OR "skin reaction" OR "skin reactions" OR "skin toxicity" OR "skin toxicities" OR "radiation toxicity" OR "tissue complications") AND ("radiotherapy" OR "radiation therapy" OR "ionizing radiation")	56
Estratégia de busca – EMBASE	Resultados
('oral supplementation':ti,ab,kw OR 'drugs supplementation':ti,ab,kw OR 'supplement':ti,ab,kw OR 'supplemental':ti,ab,kw OR	136

'supplementation':ti,ab,kw OR 'dietary supplements':ti,ab,kw OR 'dietary supplement':ti,ab,kw OR 'dietary supplementations':ti,ab,kw OR 'food supplementations':ti,ab,kw OR 'food supplements':ti,ab,kw OR 'food supplement':ti,ab,kw OR 'supplementary medicine':ti,ab,kw OR 'supplemental nutrition':ti,ab,kw OR 'multivitamin':ti,ab,kw OR 'vitamins':ti,ab,kw OR 'vitamin a':ti,ab,kw OR 'vitamin e':ti,ab,kw OR 'zinc':ti,ab,kw OR 'glutamine':ti,ab,kw OR 'antioxidants':ti,ab,kw OR 'sucralfate':ti,ab,kw OR 'enzyme':ti,ab,kw) AND ('radiodermatitis':ti,ab,kw OR 'radiation dermatitis':ti,ab,kw OR 'radiation reaction':ti,ab,kw OR 'acute radiation reactions':ti,ab,kw OR 'radiation-induced dermatitis':ti,ab,kw OR 'skin reaction':ti,ab,kw OR 'skin reactions':ti,ab,kw OR 'skin toxicity':ti,ab,kw OR 'skin toxicities':ti,ab,kw OR 'radiation toxicity':ti,ab,kw OR 'tissue complications':ti,ab,kw) AND ('radiotherapy':ti,ab,kw OR 'radiation therapy':ti,ab,kw OR 'ionizing radiation':ti,ab,kw)

Estratégia de busca – LILACS	Resultados
(“Radiodermatitis” OR “Radiodermatite”) AND ("suplementos nutricionais" OR "suplemento alimentar" OR "suplementos alimentares" OR "suplementos dietéticos" OR "dietary supplements")	0
Estratégia de busca – PUBMED	Resultados
("oral supplementation"[All Fields] OR "drugs supplementation"[All Fields] OR "supplement"[All Fields] OR "supplemental"[All Fields] OR "supplementation"[All Fields] OR "Dietary supplements"[MeSH Terms] OR "Dietary supplements"[All Fields] OR "Dietary Supplement"[All Fields] OR "Dietary Supplementations"[All Fields] OR "Food Supplementations"[All Fields] OR "Food Supplements"[All Fields] OR "Food Supplement"[All Fields] OR "supplementary medicine"[All Fields] OR "supplemental nutrition"[All Fields] OR "multivitamin"[All Fields] OR "vitamins"[MeSH Terms] OR "vitamins"[All Fields] OR "vitamin a"[MeSH Terms] OR "vitamin a"[All Fields] OR "vitamin e"[MeSH Terms] OR "vitamin e"[All Fields] OR "zinc"[MeSH Terms] OR "zinc"[All Fields] OR	1426

"glutamine"[MeSH Terms] OR "glutamine"[All Fields] OR "antioxidants"[MeSH Terms] OR "antioxidants"[All Fields] OR "sucralfate"[MeSH Terms] OR "sucralfate"[All Fields] OR "enzyme"[All Fields]) AND ("radiodermatitis"[MeSH Terms] OR "radiodermatitis"[All Fields] OR "radiation dermatitis"[All Fields] OR "radiation reaction"[All Fields] OR "acute radiation reactions"[All Fields] OR "radiation-induced dermatitis"[All Fields] OR "skin reaction"[All Fields] OR "skin reactions"[All Fields] OR "skin toxicity"[All Fields] OR "skin toxicities"[All Fields] OR "radiation toxicity"[All Fields] OR "tissue complications"[All Fields] OR "radiation injuries"[All Fields]) AND ("radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiation therapy"[All Fields] OR "ionizing radiation"[All Fields])

Estratégia de busca – SCOPUS	Resultados
(TITLE-ABS-KEY ("oral supplementation" OR "drugs supplementation" OR "supplement" OR "supplemental" OR "supplementation" OR "Dietary supplements" OR "Dietary Supplement" OR "Dietary Supplementations" OR "Food Supplementations" OR "Food Supplements" OR "Food Supplement" OR "supplementary medicine" OR "supplemental nutrition" OR "multivitamin" OR "vitamins" OR "vitamin a" OR "vitamin e" OR "zinc" OR "glutamine" OR "antioxidants" OR "sucralfate" OR "enzyme") AND TITLE-ABS-KEY ("radiodermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radiation reaction" OR "acute radiation reactions" OR "radiation-induced dermatitis" OR "skin reaction" OR "skin reactions" OR "skin toxicity" OR "skin toxicities" OR "radiation toxicity" OR "tissue complications") AND TITLE-ABS-KEY ("radiotherapy" OR "radiation therapy" OR "ionizing radiation"))	521
Estratégia de busca – WEB OF SCIENCE	Resultados
((ALL=("oral supplementation" OR "drugs supplementation" OR "supplement" OR "supplemental" OR "supplementation" OR "Dietary supplements" OR "Dietary Supplement" OR "Dietary	102

Supplementations" OR "Food Supplementations" OR "Food Supplements" OR "Food Supplement" OR "supplementary medicine" OR "supplemental nutrition" OR "multivitamin" OR "vitamins" OR "vitamin a" OR "vitamin e" OR "zinc" OR "glutamine" OR "antioxidants" OR "sucralfate" OR "enzyme")) AND ALL=("radiodermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radiation reaction" OR "acute radiation reactions" OR "radiation-induced dermatitis" OR "skin reaction" OR "skin reactions" OR "skin toxicity" OR "skin toxicities" OR "radiation toxicity" OR "tissue complications")) AND ALL=("radiotherapy" OR "radiation therapy" OR "ionizing radiation")

Estratégia de busca – GOOGLE SCHOLAR	Resultados
radiotherapy radiodermatitis "radiation dermatitis" "oral supplementation" OR supplement "radiation therapy"	73
Estratégia de busca – PROQUEST	Resultados
noft("oral supplementation" OR "drugs supplementation" OR "supplement" OR "supplemental" OR "supplementation" OR "Dietary supplements" OR "Dietary Supplement" OR "Dietary Supplementations" OR "Food Supplementations" OR "Food Supplements" OR "Food Supplement" OR "supplementary medicine" OR "supplemental nutrition" OR "multivitamin" OR "vitamins" OR "vitamin a" OR "vitamin e" OR "zinc" OR "glutamine" OR "antioxidants" OR "sucralfate" OR "enzyme") AND noft("radiodermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radiation reaction" OR "acute radiation reactions" OR "radiation-induced dermatitis" OR "skin reaction" OR "skin reactions" OR "skin toxicity" OR "skin toxicities" OR "radiation toxicity" OR "tissue complications") AND noft("radiotherapy" OR "radiation therapy" OR "ionizing radiation")	278

Fonte: elaborado pela autora.

APÊNDICE B. ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA COM RESPECTIVAS JUSTIFICATIVAS (N=19). BRASÍLIA, DF, BRASIL, 2023.

Autor, ano, referência	Razões para exclusão
Agafonova et al., 1983	(10)
Boccardi et al., 2019	(6)
Bonucci et al., 2017	(6)
Chen et al., 2018	(6)
Di Franco et al., 2012	(6)
Dirier et al., 2007	(5)
Gujral et al., 1999	(6)
Gul et al., 2020	(6)
Kaul et al., 1999	(9)
Kumarchandra et al., 2010	(6)
Magnusson et al., 2009	(4)
Nesterin et al., 1961	(10)
Perumal et al., 2016	(6)
Reddy et al., 2021	(6)
Reiter et al., 2011	(6)
Reshma et al., 2012	(6)
Roszkowshi et al., 2012	(4)
Shoma et al., 2010	(4)
Zhao et al., 2022	(3)

(1) Estudos sem pacientes com câncer (n=0);

(2) Estudos com pacientes menores de 18 anos (n=0);

(3) Estudos avaliando outras intervenções para controlar a radiodermatite (n=1);

(4) Estudos que não avaliaram radiodermatite (n=3)

(5) Estudos in vitro ou in vivo em animais (n=1);

(6) Revisões, ensaios clínicos não aleatorizados, estudos observacionais, cartas, livros, resumos de conferências, relatos de casos, séries de casos, artigos de opinião, pôsteres e diretrizes (n=11);

(7) Estudos com dados insuficientes para coleta de resultados (n=0);

(8) Estudos com dados duplicados de outro estudo incluído (n=0);

(9) Texto completo não disponível, mesmo após tentativa de contato com os autores correspondentes (três tentativas em 3 semanas) (n=1);

(10) Restrições de idioma (estudos sem uso do alfabeto alfa-romano) (n=2).

Fonte: Autoria própria

Referências

- AGAFONOVA, G. B. et al. Use of dibunol in treating radiation injuries to the skin and mucosa. **Meditinskaia Radiologiia**, v. 28, n. 4, p. 15–18, abr. 1983.
- BOCCARDI, M. et al. EP-1287 Preliminary results of anthocyanin supplementation in breast cancer RT: impact on skin side effects. **Radiotherapy and Oncology**, v. 133, n.1, p. 705, abr. 2019.
- BONUCCI, M. et al. Possible use of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) as prevention of radio dermatitis in radiotherapy treated breast cancer patients. **Dermatologic Therapy**, v. 30, n. 4, p. e12493, abr. 2017.
- CHEN, Y.Y. et al. Prophylactic versus reactive nutritional supplement in local advanced nasopharyngeal carcinoma patients receiving radical chemo-radiotherapy. **Annals of Oncology**, v. 29, n.8, p. viii396, 1 out. 2018.
- DI FRANCO, R. et al. Skin toxicity from external beam radiation therapy in breast cancer patients: protective effects of Resveratrol, Lycopene, Vitamin C and anthocianin (Ixor®). **Radiation Oncology**, v. 7, p. 12-30, jan. 2012.
- DIRIER, A. et al. The effect of vitamin E on acute skin reaction caused by radiotherapy. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 32, n. 5, p-571-573, set. 2007.
- GUJRAL, M.S. et al. Oral enzymes preventing side effects of radiation therapy in patients with head and neck cancers. **European journal of cancer**, v. 35, n. 4, p. S168, 1999.
- GUL, S. K. et al. The effect of the wound healing properties of glutamine on skin toxicities and esophagitis in breast cancer radiotherapy. **Gazi Medical Journal**, v.31, n.2, p. 174-177. 2020
- KAUL, R. et al. The role of wobe-mugos in reducing acute sequele of radiation in head and neck cancers--a clinical phase-iii randomized trial. **Indian Journal of Cancer**, v. 36, n. 2-4, p. 141–148, dez. 1999.
- KUMARCHANDRA, R. et al. Ocimum sanctum as a radioprotector in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 49, p. S64, jan. 2010.
- MAGNUSSON, M. et al. Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: A phase two, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial (Ptx-5). **European Journal of Cancer**, v. 45, n. 14, p. 2488–2495, set. 2009.
- NESTERIN, M. F. On the effect of vitamins on the course of injuries caused by ionizing radiations. **Medical Radiology**, v. 6, p. 83–86, jul. 1961.
- PERUMAL, K.; REDDY, P. K.; POTHARAJU, M. 369P Impact of glutamine supplements in altering the toxicity profile in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy. **Annals of Oncology**, v. 27, n.9, p. ix115, dez. 2016.

REDDY, U. U.; REDDY S, P. K. Assessment of Toxicity Profile Among Patients Receiving Concurrent Chemoradiotherapy in Head and Neck Cancer Patients with or Without Glutamine Supplements. **International Journal of Current Research and Review**, v. 13, n. 05, p. 115–120, mar. 2021.

REITER, R. J. et al. The disaster in Japan: utility of melatonin in providing protection against ionizing radiation. **Journal of Pineal Research**, v. 50, n. 4, p. 357–358, mar. 2011.

RESHMA, K. et al. Tulasi (Ocimum Sanctum) as radioprotector in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. **Biomedicine**, v. 32, n. 1, p. 39–44, jan. 2012.

ROSZKOWSKI, K. Influence of beta vulgaris supplementation on the level of oxidative DNA damage/oxidative stress in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. **Journal of nuclear medicine & radiation therapy**, v. 03, n. 04, ago. 2012.

SHOMA, A. et al. Pentoxifylline and local honey for radiation-induced burn following breast conservative surgery. **Current Clinical Pharmacology**, v. 5, n. 4, p. 251–256, nov. 2010.

ZHAO, H. et al. Efficacy of epigallocatechin-3-gallate in preventing dermatitis in patients with breast cancer receiving postoperative radiotherapy: a double-blind, placebo-controlled, phase 2 randomized clinical trial. **JAMA Dermatology**, v. 158, n. 7, p. 779-786, jun. 2022.

APÊNDICE C - CARACTERIZAÇÃO E RISCO DE VIÉS DO ESTUDO

Estudo: Aygenc et al. 2002		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	<i>"Patients were randomly as designed to the Ptx group (40 patients) and the control group (38 patients)."</i> Não descreveu como foi realizado o processo de randomização e cegamento.
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NI	Não existe tabela de caracterização da amostra nos resultados e nem descrição detalhada de dados numéricos.
RISCO DE VIÉS: ALGUMAS PREOCUPAÇÕES		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Suporte para julgamento
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	NI	Não possui informação suficiente
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	NI	Não possui informação suficiente
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PY	<i>"Of the 40 patients, 33 patients tolerated the drug at full dose and 3 patients tolerated the drug only at a reduced dose of 400 mg twice daily. Four patients were not able to tolerate this drug due to development gastrointestinal symptoms and dizziness and were excluded from the study. Seven patients have died (3 of the Ptx group, 4 of the control group) because of local recurrence or metastasis during the follow-up period".</i> Provavelmente sim. Houve necessidade de redução de doses devido a tolerância a medicação.
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	Y	<i>"The dose was reduced to 400 mg twice daily in patients experiencing side effects while taking the drug at full dose"</i> <i>"3 patients tolerated the drug only at a reduced dose of 400 mg twice daily."</i>

2.5. If Y/PY/Ni to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Y	Houve equilíbrio entre os grupos. Grupo PTX (40) e grupo Placebo (38).
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	<i>"Four patients were not able to tolerate this drug due to development gastrointestinal symptoms and dizziness and were excluded from the study"</i>
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NI	Não possui informação suficiente.
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	<i>"Of the 40 patients, 33 patients tolerated the drug". "Four patients were not able to tolerate this drug due to development gastrointestinal symptoms". "Seven patients have died (3 of the Ptx group, 4 of the control group) because of local recurrence or metastasis during the follow-up period."</i>
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	N	Não há evidências
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	-
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Y	-
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PY	Utilizou Baker-Leigh para avaliação RD. Escala pouco utilizada e de difícil classificação quanto ao grau de RD.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Não diferiu entre os grupos.
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	-

4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Considerando a metodologia descrita, os resultados estão coerentes.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Utilizou a escala Baker-Leigh para avaliação radiodermatite.
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Viés geral	Risco de viés	ALTO
Estudo: Bairati et al. 2005		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	<i>"A computer-generated randomization list was prepared in advance for each collaborating center using an allocation ratio of 1:1 and random blocks. Throughout the trial, the patients, the study nurses, the treating physicians, the study per sonnel, and the investigators were kept blind to the patients' intervention group assignment."</i>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sem desequilíbrio aparente.
RISCO DE VIÉS: BAIXO		

Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	<i>"Throughout the trial, the patients, the study nurses, the treating physicians, the study personnel, and the investigators were kept blind to the patients' intervention group assignment."</i>
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	<i>"Throughout the trial, the patients, the study nurses, the treating physicians, the study personnel, and the investigators were kept blind to the patients' intervention group assignment."</i>
2.3 If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/Ni to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa

4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Utilizou escala RTOG.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Não diferiu entre os grupos.
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	<i>"Throughout the trial, the patients, the study nurses, the treating physicians, the study personnel, and the investigators were kept blind to the patients"</i>
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Considerando a metodologia descrita, os resultados estão coerentes.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Utilizou RTOG para avaliação da radiodermatite.
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Viés geral	Risco de viés	BAIXO
Estudo: Bracone et al. 2021		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	<i>"The patients were randomized to receive the anthocyanin-rich treatment or the placebo. Separated randomizations were performed for the two RT groups (3 and 5 weeks), with randomly selected blocks of 8 or 10 patients with</i>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were	Y	

enrolled and assigned to interventions?		<i>permutation. Randomization sequences, provided by the statisticians, were implemented by the recruitment staff, who assigned participants to interventions".</i> <i>"Patients, doctors, RT technicians, investigators and statisticians who participated or evaluated the study outcomes were blinded to the nature of the supplements"</i>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sem desequilíbrio aparente.
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	<i>"Patients, doctors, RT technicians, investigators and statisticians who participated or evaluated the study outcomes were blinded to the nature of the supplements"</i>
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	<i>"Patients, doctors, RT technicians, investigators and statisticians who participated or evaluated the study outcomes were blinded to the nature of the supplements"</i>
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA	-
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa

3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Utilizou escala RTOG.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Não diferiu entre os grupos.
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	<i>"Patients, doctors, RT technicians, investigators and statisticians who participated or evaluated the study outcomes were blinded to the nature of the supplements"</i>
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Considerando a metodologia descrita, os resultados estão coerentes.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	RTOG.

5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Viés geral	Risco de viés	BAIXO
Estudo: Dale et al. 2001		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	<i>"This study was designed as a prospective, open, randomised, phase III"</i> Estudo aberto. Não informou como foi realizado randomização.
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	N	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Não há desequilíbrio aparente.
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	<i>"This study was open"</i>
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	<i>"This study was open"</i>
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N	Não houve desvio.
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	

2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	RTOG
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Y	Sim. Não houve tratamento no grupo comparador.
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	-
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa

5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	N	<i>"This study was open"</i>
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	RTOG
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: ALGUMAS PREOCUPAÇÕES		
Viés geral	Risco de viés	ALTO
Estudo: Eda et al. 2016		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	<i>"The patients were randomized into two groups. The patient allocation was double blind manner."</i> Não foi descrito como ocorreu a randomização.
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	Não descrito.
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sem desequilíbrio aparente. <i>"There was no statistically significant difference between the two groups in terms of patient characteristics ($p > 0.05$)."</i>
RISCO DE VIÉS: ALGUMAS PREOCUPAÇÕES		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	NI	<i>"The patients were randomized into two groups. The patient allocation was double blind manner."</i> Não foi descrito como ocorreu a ocultação
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	NI	Não descrito.

2.3 If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N	Não houve desvio.
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/Ni to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	<i>“In glutamine treatment group, 2 patients were excluded since they did not comply with the treatment protocol”.</i>
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	-
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Não diferiu entre os grupos.
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NI	Não foi descrito como ocorreu a ocultação.

4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NI	Não foi descrito como ocorreu a ocultação.
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NI	Não foi descrito como ocorreu a ocultação.
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	O estudo não informa.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	-
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: ALGUMAS PREOCUPAÇÕES		
Viés geral	Risco de viés	ALTO
Estudo: Gujral et al. 2001		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	<i>"Patient randomization was carried out by the "sealed envelope" method. At each centre, 50 patients were to be randomized, assigning 25 patients to each arm. The patients were enrolled in chronological order. They were assigned consecutive patient numbers, and received either radiation therapy, or radiation therapy together with enzyme therapy". "Randomized open trial"</i>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	N	<i>"Randomized open trial"</i>
1.3 Did baseline differences between intervention groups	N	Sem desequilíbrio aparente.

suggest a problem with the randomization process?		
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	"Randomized open trial"
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	"Randomized open trial"
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N	Não houve desvio.
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	"Two patients, one from each arm, did not complete the study for personal (non-medical) reasons."
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-

3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	RTOG
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Y	Não houve tratamento no grupo comparador.
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	-
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Considerando a metodologia descrita, os resultados estão coerentes.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Viés geral	Risco de viés	ALTO
Estudo: Huang et al. 2015		
Domínio 1	Julgamento do autor	Suporte para julgamento

Viés decorrente do processo de randomização		
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	<i>"Patient Randomization and Treatment Schedule. Patients were randomly allocated to one of two groups (adlay bran extract or olive oil) in a double-blind fashion in a 2:1 ratio using a computer-generated randomization list." " We had elected to use unequal randomization ratios in this study in order to increase patient acceptability of the trial and therefore improve recruitment rates and because increased number of patients being allocated to the adlay group will allow us to better monitor any possible side effects which may arise from this new treatment"</i>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	<i>"Double-blind"</i>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y	73 no grupo intervenção e 37 no grupo placebo.
RISCO DE VIÉS: ALGUMAS PREOCUPAÇÕES		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	<i>"Double-blind"</i>
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	<i>"Double-blind"</i>
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA	-
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	-

2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Y	73 no grupo intervenção e 37 no grupo placebo.
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	RTOG
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Y	Grupo comparador com número menor (significativo)
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NI	-
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa

5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Viés geral	Risco de viés	ALTO
Estudo: Huang et al. 2019		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	<i>"Double-blind. Patient information was anonymized and deidentified before analysis, so that all data were analyzed anonymously and prospectively "</i>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	N	<i>"Double-blind."</i>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sem desequilíbrio aparente.
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	<i>"Double-blind. Patient information was anonymized and deidentified before analysis, so that all data were analyzed anonymously and prospectively "</i>
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	<i>"Double-blind"</i>
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the	NA	-

intended intervention that arose because of the trial context?		
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	-
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	CTCAE
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Não diferiu entre os grupos.
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	<i>"Double-blind. Patient information was anonymized and deidentified before analysis, so that all data were analyzed anonymously and prospectively"</i>

4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Considerando a metodologia descrita, os resultados estão coerentes.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	CTCAE
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Viés geral	Risco de viés	BAIXO
Estudo: Huang et al., 2020		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	<i>"Patients were randomized into intervention or controlled arm (1:1) through a computer-generated random list consisting of randomly permuted blocks of four patient numbers. The enrollment was done by the investigator and assigned to either of treatment arms according to the randomization number"</i> <i>"Randomized, open-label, controlled trial"</i>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	N	<i>"Randomized, open-label"</i>
1.3 Did baseline differences between intervention groups	N	Sem desequilíbrio aparente.

suggest a problem with the randomization process?		
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Open-label <i>"Since the intervention was nutrition products, patients were aware of the arm they were assigned to".</i>
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	<i>"Since the intervention was nutrition products, patients were aware of the arm they were assigned to".</i>
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N	<i>"Quatro pacientes do grupo controle RT atrasada por > 5 d, incluindo um paciente com desnutrição grave e fadiga, um paciente com anemia grave e dois pacientes com posicionamento inadequado durante o RT devido à perda de peso."</i>
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-

3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	-
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Não diferiu entre os grupos.
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NI	<i>"The outcomes were assessed by a trained nurse, and the result was kept concealed until the end of the trial. An independent statistician did the statistical analysis and conveyed the results to investigators."</i>
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N	-
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Considerando a metodologia descrita, os resultados estão coerentes.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	RTOG
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Viés geral	Risco de viés	ALTO
Estudo: Imai et al., 2014		

Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	<i>"This prospective randomized, open-label, parallel design. Prior to initiation of CCRT, 40 patients were randomly assigned to the following groups: the HMB/Arg/Gln treatment group, Group A; or the control group, Group B (no nutritional supplement)."</i> Não descreve como foi feito a randomização
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	N	"Open-label"
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sem desequilíbrio aparente.
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	"Open-label"
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	"Open-label"
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	Y	<i>"One patient dropped out after registration because of a refusal to ingest HMB/Arg/Gln."</i>
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	N	<i>Apenas 01 paciente desistiu pela ciência da medicação.</i>
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	-
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to	NA	-

analyse participants in the group to which they were randomized?		
RISCO DE VIÉS: ALGUMAS PREOCUPAÇÕES		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	-
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Y	Grupo comparador não recebeu tratamento.
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	-
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized	PY	Considerando a metodologia descrita, os resultados provavelmente estão coerentes.

before unblinded outcome data were available for analysis?		
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	-
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Viés geral	Risco de viés	ALTO
Estudo: Lievens et al., 1998		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	<i>"One hundred two consecutive patients with an ECOG performance status of 0–2 were randomized. They were stratified on the basis of diagnosis. "</i> Não informou como foi realizado randomização.
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	Não descreve como foi realizado o cegamento.
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sem desequilíbrio evidente.
RISCO DE VIÉS: ALGUMAS PREOCUPAÇÕES		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	NI	Não descreve como foi realizado o cegamento.
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	NI	Não descreve como foi realizado o cegamento.
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	Y	<i>"In our study, 102 patients were randomized but due to bad compliance only 83 patients could be evaluated"</i> Sugere um viés no cegamento.

2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	Y	-
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Y	<i>"Of these 83 patients, 38 were in the sucralfate group (76% of the 50 at randomization) and 45 were in the placebo group (86% of the 52 at randomization)."</i>
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	-
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: ALGUMAS PREOCUPAÇÕES		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	<i>"In our study, 102 patients were randomized but due to bad compliance only 83 patients could be evaluated"</i>
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	N	<i>"Of these 83 patients, 38 were in the sucralfate group (76% of the 50 at randomization) and 45 were in the placebo group (86% of the 52 at randomization). This difference is not statistically significant ($P = 0.24$), but the trend is towards worse compliance in the sucralfate subgroup"</i>
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	-
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Y	-
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Y	
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Não diferiu entre os grupos.
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	-

4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	-
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: ALGUMAS PREOCUPAÇÕES		
Viés geral	Risco de viés	ALTO
Estudo: Lin et al., 2006		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	"Double-blind, randomized, placebo-controlled study. Blocked randomization was used for all subjects to achieve balanced assignment. To generate random numbers and to assign distinct random permuted blocks to subjects".
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	"The drug contents were not revealed, even to the principal investigator, until the end of the experiment."
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sem desequilíbrio aparente.
RISCO DE VIÉS: BAIXO		

Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	<i>"The drug contents were not revealed, even to the principal investigator, until the end of the experiment."</i>
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	<i>"The drug contents were not revealed, even to the principal investigator, until the end of the experiment."</i>
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA	-
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	Não fornece informações suficientes para ITT.
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NI	-
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa

4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	-
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Não diferiu entre os grupos.
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	<i>"The drug contents were not revealed, even to the principal investigator, until the end of the experiment."</i>
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Considerando a metodologia descrita, os resultados estão coerentes.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	-
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Viés geral	Risco de viés	ALTO
Estudo: Lopez-Vaquero et al., 2017		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	<i>"All patients provided written informed consent for participation. Patients were randomly assigned to curcumin or placebo capsules using a 1:1 ratio with block size of 10."</i>

1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	<i>All patients provided written informed consent for participation. Patients were randomly assigned to curcumin or placebo capsules using a 1:1 ratio with block size of 10.</i>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sem desequilíbrio aparente.
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	<i>“Double-blind controlled study” " A randomization in 5 blocks of 10 patients with 1-to-1 assignment to groups was computer-generated by a statistician who was not working with the patients. These allocations were placed in sealed masked envelopes with a specific number group or an experimental group to receive a daily administration of oral glutamine or placebo."</i>
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	<i>“Double-blind controlled study”</i>
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA	-
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	-
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa

3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	-
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Não diferiu entre os grupos.
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	-
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NI	-
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NI	-
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Considerando a metodologia descrita, os resultados estão coerentes.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	-

5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Viés geral	Risco de viés	ALTO
Estudo: Martin et al., 2002		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	"Two comparison groups were generated using the prepared, closed and randomized study medication 3 days before the first day of radiation treatment. Twenty-eight patients were double-blind randomized to the enzyme group (EG) and 28 patients to the placebo group (PG)."
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	Two comparison groups were generated using the prepared, closed and randomized study medication 3 days before the first day of radiation treatment. Twenty-eight patients were double-blind randomized to the enzyme group (EG) and 28 patients to the placebo group (PG)."
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sem desequilíbrio aparente.
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	"Double-blind"
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	"Double-blind"
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA	-
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-

2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	-
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	RTOG e CTC <i>"Epitheliolysis was assessed by skin inspection. Background of the used assessment scales were the common toxicity criteria (CTC) and the acute radiation morbidity scoring criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG)"</i>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Apesar de utilizar duas escalas, os graus de radiodermatite são comparáveis.
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	<i>"Double-blind"</i>
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have	NA	-

been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Considerando a metodologia descrita, os resultados estão coerentes.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y	RTOG e CTC
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Viés geral	Risco de viés	ALTO
Estudo: Ryan et al, 2013		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	"This study was a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial". " Within each site, a computer generated random numbers table with block size of four was used to randomly assign patients to curcumin or placebo in the ratio of 1:1".
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	"This study was a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial". " Within each site, a computer generated random numbers table with block size of four was used to randomly assign patients to curcumin or placebo in the ratio of 1:1".
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sem desequilíbrio aparente.
RISCO DE VIÉS: BAIXO		

Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	“Double-blind”
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	“Double-blind”
2.3 If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA	-
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/Ni to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	-
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa

4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	-
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Não diferiu entre os grupos.
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	"Double-blind"
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Considerando a metodologia descrita, os resultados estão coerentes.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	-
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Viés geral	Risco de viés	BAIXO
Estudo: Ryan et al. 2017		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	"A randomization in 5 blocks of 10 patients with 1-to-1 assignment to groups was computer-generated by a statistician who was not working with the patients. These allocations were placed in sealed masked envelopes with a specific

		<i>number group or an experimental group to receive a daily administration of oral glutamine or placebo."</i>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	<i>"These allocations were placed in sealed masked envelopes with a specific number group or an experimental group to receive a daily administration of oral glutamine or placebo."</i>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sem desequilíbrio aparente.
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	<i>"Double-blind."</i> Usou suplementos com características semelhantes.
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	<i>" Both reviewers were blinded to the treatment arms and in-person RDS scores."</i>
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA	-
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	-
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa

3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	<i>“Reasons for non completion included: unspecified reasons (63; 58.3%)”</i>
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	N	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	-
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Y	-
RISCO DE VIÉS: ALTO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	-
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Não diferiu entre os grupos.
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	-
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Considerando a metodologia descrita, os resultados estão coerentes.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	-

5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Viés geral	Risco de viés	ALTO
Estudo: Talakesh et al. 2022		
Domínio 1 Viés decorrente do processo de randomização	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	"Were randomly assigned to two groups; control group (radiotherapy regimen plus placebo) and treatment group (radiotherapy regimen plus nano-curcumin) using a 1:1 allocation ratio with block sizes of two and four".
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	"Triple-blinded (patients, oncologist, and data-analyzer)"
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sem desequilíbrio aparente.
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 2 Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Julgamento	Justificativa
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	"Triple-blinded (patients, oncologist, and data-analyzer)"
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	"Triple-blinded (patients, oncologist, and data-analyzer)"
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA	-
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	-
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	-

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	-
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 3 Viés devido a dados de resultado ausentes	Julgamento	Justificativa
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Os dados encontram-se disponíveis.
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	-
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	-
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Domínio 4 Viés na medição do resultado	Julgamento	Justificativa
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	-
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Não diferiu entre os grupos.
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	<i>“Triple-blinded (patients, oncologist, and data-analyzer)”</i>
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		

Domínio 5 Viés na seleção do resultado relatado	Julgamento	Justificativa
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Considerando a metodologia descrita, os resultados estão coerentes.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	-
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	-
RISCO DE VIÉS: BAIXO		
Viés geral	Risco de viés	BAIXO

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Anexo

ANEXO A - PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES (PRISMA) CHECKLIST

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	01p.
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	08p.
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	26p.
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	28p.
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	30p.
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	31p.
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	32p.
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	32p.
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	32p.
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used	32p.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	32p.
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	33p.
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	34p.
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	34p.
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	34p.
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	34p.
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	34p.
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	34p.
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	34p.
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	33p.
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	34p.
RESULTS			

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	36p.
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	36p.
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	38p.
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	46p.
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	40p.
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	48p.
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	48p.
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	48p.
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	48p.
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	46p.
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	49p.
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	52p.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	57p.
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	57p.
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	57p.
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	30p.
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	30p.
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	30p.
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	-
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	-
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71