

Resumo de provas WHAM: açafrão-da-terra para o tratamento da dermatite por radiação

Palavras-chave açafrão-da-terra, curcumina, curcuma longa, dermatite por radiação, radiodermatite

Como referência Haesler E. WHAM evidence summary: turmeric for treating radiation dermatitis. WCET® Journal 2022;42(3):34-37

DOI <https://doi.org/10.33235/wcet.42.3.34-37>

QUESTÃO CLÍNICA

Qual é a melhor evidência disponível para o tratamento da dermatite por radiação com produtos de açafrão-da-terra?

RESUMO

O açafrão-da-terra (*Curcuma longa*) é uma especiaria colhida na Índia e em outros países asiáticos, o qual tem sido tradicionalmente utilizado para tratar muitas doenças, incluindo condições de pele. É reconhecido como tendo efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e antissépticos, os quais poderiam desempenhar um papel na redução da dermatite por radiação, que ocorre frequentemente durante a radioterapia devido a alterações morfológicas da pele. A evidência de nível 1¹ sugere que o açafrão-da-terra oral tomado ao longo do curso da radioterapia está associado a um atraso no início e gravidade da dermatite por radiação. Os relatórios de evidência de nível 1²⁻⁴ sobre as preparações tópicas de açafrão-da-terra foram mistos. Dois pequenos estudos^{2,3} descobriram que o açafrão-da-terra tópico reduz o aparecimento e a gravidade da dermatite por radiação, enquanto um terceiro estudo, de maior dimensão⁴ não encontrou qualquer diferença de efeitos, quando comparado com outras preparações tópicas. É necessária uma maior investigação sobre os potenciais benefícios da aplicação de um produto à base de açafrão-da-terra durante a radioterapia.

RECOMENDAÇÕES DE PRÁTICA CLÍNICA

Todas as recomendações devem ser aplicadas tendo em consideração a ferida, a pessoa, o profissional de saúde e o contexto clínico.

O açafrão-da-terra oral poderia ser considerado como uma terapia adjuvante para reduzir a gravidade da dermatite por radiação em pessoas selecionadas que recebem radioterapia (Grau B).

Não existem provas suficientes para efetuar uma recomendação graduada sobre a utilização de preparações tópicas de açafrão-da-terra para a redução da gravidade da dermatite por radiação.

Emily Haesler

PhD Post Grad Dip Adv Nursing (Gerontics) BNurs Fellow Wounds Austrália

Professor Adjunto, Wound Healing and Management Collaborative, Curtin Health Innovation Research Institute, Curtin University

ORIGEM DAS EVIDÊNCIAS: PESQUISA E AVALIAÇÃO

Este resumo foi conduzido utilizando os métodos publicados pelo Instituto Joanna Briggs⁵⁻⁷. O resumo baseia-se numa pesquisa bibliográfica sistemática que combina termos de pesquisa relacionados com o açafrão-da-terra/curcumina/curcuma longa e a dermatite por radiação. Foram excluídos os estudos que relatam a utilização do açafrão-da-terra para a gestão de outras feridas ou condições cutâneas (por exemplo, da psoríase). Foram efetuadas pesquisas nas bases de dados CINAHL, PubMed®, Hinari e na Biblioteca Cochrane para provas conduzidas em humanos publicadas em Inglês até Abril de 2022. Os níveis de evidência para estudos de intervenção encontram-se relatados no Quadro 1.

ANTECEDENTES

O açafrão-da-terra (*C. longa*) é uma especiaria preparada a partir de um rizoma que é utilizado como medicina tradicional na Índia e em outros países asiáticos. A curcumina, que é a substância química ativa do açafrão-da-terra^{17,18}, é descrita como tendo efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antissépticos e anticancerígenos^{15,18-20}.

A dermatite por radiação é um efeito secundário comum que afeta até 95% das pessoas que sujeitas a radioterapia para o tratamento do cancro da mama^{4,14,16}. A radioterapia pode danificar as células epiteliais, diminuindo a espessura da epiderme e levando ao aumento da gravidade dos sinais e dos sintomas à medida que a radioterapia continua a ser aplicada, incluindo calor, prurido, eritema, edema, exsudado, ardor e dor²¹. Teoriza-se que a curcumina pode ser eficaz na redução das alterações morfológicas que ocorrem na pele durante a radioterapia, diminuindo a expressão de citocinas inflamatórias, fatores de crescimento e o fator de necrose tumoral^{2,12,14,15}. Essencialmente, as propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes da curcumina são consideradas vantajosas na proteção contra os processos que conduzem à dermatite por radiação¹⁴.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As evidências sobre os produtos de açafrão-da-terra utilizados para tratar a dermatite por radiação encontram-se resumidas no Quadro 2.

Açafrão-da-terra para o tratamento de dermatites por radiação

Uma meta-análise¹ com reduzido risco de enviesamento relatou o uso de curcumina oral em pessoas que recebem radioterapia. Esta meta-análise foi conduzida para originar uma orientação clínica baseada em provas²² e incluiu dois ensaios clínicos aleatórios (RCT)^{9,10} (n=716). Em ambos os RCTs, as pessoas com cancro da mama receberam diariamente 6 g de

curcumina (em três doses) ou placebo, começando no início da radioterapia e terminando uma semana depois de terminada a radioterapia. Existiu um risco reduzido de experimentar dermatite por radiação de Grau 2 ou superior associada à curcumina oral (rácio de risco [RR]=0,64, intervalo de confiança de 95% [CI]=0,42 a 0,96, redução do risco absoluto [ARR]=48 menos casos por 1.000), mas a diferença média na pontuação de Gravidade da Dermatite por Radiação (RDS) foi baixa (0,8 mais baixa)¹ e a pontuação RDS não foi estatisticamente diferente entre os grupos no final do tratamento (p=0,55)²². As provas eram de reduzida certeza e a taxa de abandono foi elevada (grupo da curcumina 18% versus grupo de controlo 14%)²². Os criadores das diretrizes não fizeram qualquer recomendação sobre a curcumina, principalmente devido à potencial interação com medicamentos, falta de dados sobre a relação custo-eficácia e pequenos efeitos desejáveis previstos²² (Nível 1). Estes estudos também foram relatados noutras revisões^{8,12-16} que estavam em maior risco de enviesamento, mas que chegaram a conclusões semelhantes de que a curcumina oral estava associada a alguns resultados positivos (Nível 1 e 5).

Açafrão-da-terra tópico para o tratamento de dermatite por radiação

Um RCT⁴ (n=191) com baixo risco de enviesamento para comparação do gel de curcumina (4% de concentração) com um HPR™ Plus (descrito como uma loção branca, dispositivo médico aprovado pela FDA) e com um gel placebo para reduzir a gravidade da dermatite por radiação em pessoas com cancro da mama. As preparações tópicas foram aplicadas três vezes por dia, desde a base do pescoço até debaixo do sulco mamário, incluindo o lado do peito e debaixo do braço, começando aquando do início da radioterapia e continuando até 1 semana após a terapia ter cessado. Não houve diferenças estatisticamente significativas na pontuação média da RDS (curcumina 2,68 versus HPR™ Mais 2,64 versus placebo 2,63, p=0,929) ou na taxa de descamação húmida (curcumina 25,42% versus HPR™ Mais 20,34% versus placebo 22,64%, p=0,805)⁴. Este estudo teve taxas globais reduzidas de dermatites por radiação e alguns benefícios potenciais da terapia do açafrão-da-terra foram relatados em sub-análises, mas o estudo não foi concebido para medir esses efeitos (Nível 1).

Um RCT² (n=50) com risco moderado de enviesamento comparou o efeito de um creme tópico de açafrão-da-terra (16% extrato de açafrão-da-terra) com um controlo (óleo de bebé) para tratar dermatites por radiação em pessoas com cancro da cabeça e do pescoço. O tratamento em ambos os grupos foi aplicado cinco vezes por dia, desde o primeiro dia de radioterapia até 2 semanas após a conclusão da terapia (aproximadamente 9 semanas no total). Após 2 semanas, nenhum dos participantes tinha sofrido de dermatite por radiação. Da semana 3 até à semana 7 a incidência de dermatite por radiação aumentou em ambos os grupos, com taxas estatisticamente significativamente mais reduzidas no

grupo do creme à base de açafrão-da-terra na semana 3 (12% contra 41,67%, p<0,045) e na semana 4 (37,5% contra 75%, p<0,028). A severidade da dermatite por radiação, avaliada utilizando a pontuação do Grupo de Radioterapia Oncológica/ Organização Europeia de Investigação e Tratamento do Cancro (RTOG/EORTC), foi estatisticamente significativamente mais reduzida para o grupo de creme à base de açafrão-da-terra a partir da semana 3 até à conclusão do estudo (p<0,05 para todos). A dermatite por radiação de Grau 3 ocorreu menos frequentemente no grupo do creme à base de açafrão-da-terra (9,5% versus 37,5%, p<0,01) e nenhum dos participantes no estudo experimentou dermatite por radiação de Grau 4² (Nível 1).

Um RCT³ mais recente (n=50) com um risco moderado de enviesamento conduzido pela mesma equipa de investigação² explorou o creme tópico de açafrão-da-terra-sândalo (16% de extrato de açafrão-da-terra) para mulheres com cancro da mama submetidas a radioterapia. O elemento de comparação era o óleo de bebé e o regime de tratamento era o mesmo que no estudo acima mencionado². No final da segunda semana de radioterapia, o grupo de creme à base de açafrão-da-terra apresentava uma taxa de dermatite por radiação significativamente mais baixa (32% contra 75%, p=0,0025). Em ambos os grupos, as taxas de dermatite por radiação aumentaram durante todo o ensaio, mas foram estatisticamente significativamente mais baixas no grupo do creme à base de açafrão-da-terra, a cada medição semanal (p<0,05 para todos)³ (Nível 1).

Considerações para utilização

- Os resultados relatados pelos pacientes, incluindo dor e qualidade de vida relacionada com a pele, não foram significativamente diferentes em comparação com um placebo para pessoas que tomaram curcumina oral¹⁰ ou para pessoas que utilizaram curcumina tópica⁴.
- Poucos acontecimentos adversos foram relatados na literatura^{8-10,12,13}. Algumas evidências indicam que a curcumina pode aumentar os níveis de oxalato nos rins, contribuindo para o desenvolvimento de pedras nos mesmos¹¹. Foi também relatado algum potencial para intensificar os sintomas de cálculos biliares⁸.
- A curcumina tem baixa biodisponibilidade, o que significa que é pouco absorvida e utilizada pelo organismo^{8,10,12,13}, sendo excretada rapidamente^{8,16}. A investigação em curso está a tentar desenvolver mecanismos de toma (por exemplo, encapsulação dentro de portadores de nanopartículas e desenvolvimento de formulações solúveis em água) que vão aumentar a sua utilidade clínica^{10,16}.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não existirem conflitos de interesse, em conformidade com as normas do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE).

Quadro 1. Níveis de evidência para estudos clínicos

Evidência de nível 1	Evidência de nível 2	Evidência de nível 3	Evidência de nível 4	Evidência de nível 5
Desenhos experimentais	Desenhos quase experimentais	Observacional – Desenhos analíticos	Observacional - estudos descritivos	Opinião de peritos / pesquisa laboratorial
Nível 1.a Revisão sistemática dos RCTs ¹ Nível 1.b Revisão sistemática dos RCTs e outros desenhos de estudo ⁸ Nível 1.c RCT ^{2-4,9,10}	Nulo	Nulo	Nulo	Nível 5.a Revisão de literatura não sistemática ¹¹⁻¹⁶

Quadro 2. Resumo das provas

Tratamento com açafão-da-terra (nº de participantes)	Tratamento comparativo (nº de participantes)	Caraterísticas dos participantes	Duração do tratamento	Medidas de resultados	Nível de evidência
Ryan Wolf et al. (2018)¹⁰					
6 g de açafão-da-terra oral diário em três doses (n=349 iniciado, n=283 avaliado)	Placebo diariamente em três doses (n=342 iniciado, n=295 avaliado)	Principalmente mulheres caucasianas, idade média 57 anos, cancro da mama, dose média de radiação 48,34 Gy	Iniciada com radioterapia e mantida durante uma semana após a conclusão da terapia (cerca de 29 sessões)	Pontuação da Gravidade da Dermate por Radiação (RDS) Escala Skindex-29 (qualidade de vida relacionada com a pele) Questionário de Dor McGill	Nível 1
Ryan et al. (2013)⁹					
6 g de açafão-da-terra oral diário em três doses (n=17 iniciado, n=14 avaliado)	Placebo diariamente em três doses (n=18 iniciadas, n=16 avaliadas)	Principalmente mulheres caucasianas, idade média 58 anos, cancro da mama, dose média de radiação 46,51 Gy	Ao longo de radioterapia (aprox. 30 sessões)	Pontuação RDS Inventário de sintomas com 19 itens que medem eventos adversos e a qualidade de vida Questionário de Dor McGill	Nível 1
Ryan Wolf et al. (2020)⁴					
Curcumin gel (Psoria-Gold® Curcumin) (n=64 iniciado, n=59 avaliado)	Placebo (n=61 iniciado, n=52 avaliado) HPR™ Mais (n=63 iniciado, n=59 avaliado)	Principalmente mulheres caucasianas, idade média 60 anos, cancro da mama, dose média de radiação 59 Gy	Iniciado com radioterapia e continuado durante uma semana após a conclusão da terapia (aprox. 8 semanas)	Pontuação RDS Critérios Terminológicos Comuns do NIH - Eventos Adversos (CTCAE) Diário da dor Inventário de Dor na Pela Questionário sobre a utilização do produto	Nível 1
Palatty et al. (2014)²					
Curcumina - creme de sândalo (Crema de açafão-da-terra Vicco®) aplicado cinco vezes ao dia (n=25 iniciado, n=22 avaliado)	Óleo para bebé Johnson's® aplicado cinco vezes por dia (n=25 iniciado, n=24 avaliado)	Principalmente homens, idade média aprox. 55 anos, cancro da cabeça/ pescoço, dose média de radiação 66 Gy	Iniciado com radioterapia e continuado durante duas semanas após a conclusão da terapia (aprox. 9 semanas)	Pontuações do Grupo de Radioterapia Oncológica/ Organização Europeia de Investigação e Tratamento do Cancro (RTOG/EORTC)	Nível 1
Rao et al. (2017)³					
Curcumina - creme de sândalo (Crema de açafão-da-terra Vicco®) aplicado cinco vezes por dia (n=20)	Óleo para bebé Johnson's® aplicado cinco vezes por dia (n=20)	Mulheres com cancro da mama, idade média de aproximadamente 50 anos, dose média de radiação de 50 Gy	Durante toda a radioterapia (aprox. 5 semanas)	Pontuações RTOG/EORTC	Nível 1

SOBRE OS RESUMOS DE PROVAS DA WHAM

Os resumos colaborativos de provas WHAM são consistentes com a metodologia publicada em Munn, Lockwood e Moola²³.

Os métodos estão descritos nos recursos publicados pelo Instituto Joanna Briggs⁵⁻⁷ e na página web do WHAM Collaborative: <http://WHAMwounds.com>. Os resumos de provas da WHAM são submetidos a uma revisão por pares por um Grupo de Especialistas de Referência Internacional e Multidisciplinar. Os sumários de provas da WHAM fornecem um resumo das melhores provas disponíveis sobre tópicos específicos e fazem sugestões que podem ser utilizadas para informação da prática clínica. As provas contidas neste resumo devem ser avaliadas por profissionais devidamente formados e com especialização na prevenção e gestão de feridas e as

evidências devem ser consideradas no contexto do indivíduo e do profissional, do ambiente clínico e também de outras informações clínicas relevantes.

Copyright ©2021 Wound Healing and Management Collaboration, Curtin Health Innovations Research Institute, Curtin University, WA, Austrália.

REFERÊNCIAS

1. Ginex PK, Backler C, Croson E, Horrell LN, Moriarty KA, Maloney C, Vrabel M, Morgan RL. Radiodermatitis in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum* 2020;47(6):E225-E36.

2. Palatty PL, Azmidah A, Rao S, Jayachander D, Thilakchand KR, Rai MP, Haniadka R, Simon P, Ravi R, Jimmy R, D'Souza P F, Fayad R, Baliga MS. 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. *Br J Radiol* 2014;87(1038):20130490.
3. Rao S, Hegde SK, Baliga-Rao MP, Lobo J, Palatty PL, George T, Baliga MS. Sandalwood oil and turmeric-based cream prevents ionizing radiation-induced dermatitis in breast cancer patients: clinical study. *Medicines (Basel)* 2017;4(3).
4. Ryan Wolf J, Gewandter JS, Bautista J, Heckler CE, Strasser J, Dyk P, Anderson T, Gross H, Speer T, Dolohanty L, Bylund K, Pentland AP, Morrow GR. Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial. *Supp Care Cancer* 2020;28(7):3303–11.
5. Aromataris E, Munn Z, editors. Joanna Briggs Institute reviewer's manual; 2017. Available from: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/The Joanna Briggs Institute>.
6. Joanna Briggs Institute Levels of Evidence and Grades of Recommendation Working Party. New JBI grades of recommendation. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2013.
7. The Joanna Briggs Institute Levels of Evidence and Grades of Recommendation Working Party. Supporting document for the Joanna Briggs Institute levels of evidence and grades of recommendation. The Joanna Briggs Institute; 2014. Available from: www.joannabriggs.org
8. Vaughn AR, Branum A, Sivamani RK. Effects of turmeric (*Curcuma longa*) on skin health: a systematic review of the clinical evidence. *Phytother Res* 2016;30(8):1243–64.
9. Ryan JL, Heckler CE, Ling M, Katz A, Williams JP, Pentland AP, Morrow GR. Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiat Res* 2013;180(1):34–43.
10. Ryan Wolf J, Heckler CE, Guido JJ, Peoples AR, Gewandter JS, Ling M, Vinciguerra VP, Anderson T, Evans L, Wade J, Pentland AP, Morrow GR. Oral curcumin for radiation dermatitis: a URCC NCORP study of 686 breast cancer patients. *Supp Care Cancer* 2018;26(12):1543–52.
11. Watts R. Evidence summary: turmeric (curcumin) in wound management limited resources communities. *Wound Pract Res* 2017;25(3):158–9.
12. Akbari S, Kariznavi E, Jannati M, Elyasi S, Tayarani-Najaran Z. Curcumin as a preventive or therapeutic measure for chemotherapy and radiotherapy induced adverse reaction: a comprehensive review. *Food Chem Toxicol* 2020;145:111699.
13. Karaboga Arslan AK, Uzunhisarcikli E, Yerer MB, Bishayee A. The golden spice curcumin in cancer: a perspective on finalized clinical trials during the last 10 years. *J Cancer Res Ther* 2022;18(1):19–26.
14. Farhood B, Mortezaee K, Goradel NH, Khanlarkhani N, Salehi E, Nashtaei MS, Najafi M, Sahebkar A. Curcumin as an anti-inflammatory agent: implications to radiotherapy and chemotherapy. *J Cell Physiol* 2019;234(5):5728–40.
15. Verma V. Relationship and interactions of curcumin with radiation therapy. *World J Clin Oncol* 2016;7(3):275–83.
16. Zoi V, Galani V, Tsekeris P, Kyritsis AP, Alexiou GA. Radiosensitization and radioprotection by curcumin in glioblastoma and other cancers. *Biomed* 2022;10(2):312.
17. Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanizadeh R. Curcumin as a wound healing agent. *Life Sci (1973)* 2014;116(1):1–7.
18. Mohanty C, Sahoo SK. Curcumin and its topical formulations for wound healing applications. *Drug Discov Today* 2017;22(10):1582–92.
19. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci (1973)* 2006;78(18):2081–7.
20. Ahangari N, Kargozar S, Ghayour-Mobarhan M, Baino F, Pasdar A, Sahebkar A, Ferns GAA, Kim HW, Mozafari M. Curcumin in tissue engineering: a traditional remedy for modern medicine. *Biofactor* 2019;45(2):135–51.
21. Haesler, E. Wound dressings for treating of radiation dermatitis: a WHAM evidence summary. *Wound Pract Res* 2021;29(3):176–9.
22. Gosselin T, Ginex PK, Backler C, Bruce SD, Hutton A, Marquez CM, Shaftic AM, Suarez LV, Moriarty KA, Maloney C, Vrabel M, Morgan RL. ONS guidelines™ for cancer treatment-related radiodermatitis. *Oncol Nurs Forum* 2020;47(6):654–70.
23. Munn Z, Lockwood C, Moola S. The development and use of evidence summaries for point of care information systems: a streamlined rapid review approach. *Worldview Evid Based Nurs* 2015;12(3):131–8.

