

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 29/08/2027.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Thaís de Assis

***Suplementação nutricional oral na cicatrização de feridas –
uma revisão sistemática***

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Pesquisa Clínica.

***Orientador: Profa. Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira
Coorientador: Profa. Dra. Luciana Patricia Fernandes Abbade***

**Botucatu
2025**

Thaís de Assis

***Suplementação nutricional oral na cicatrização de
feridas – uma revisão sistemática***

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientador: Profa. Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira
Coorientador: Profa. Dra. Luciana Patricia Fernandes Abbade

Botucatu
2025

A848s Assis, Thaisa de
Suplementação nutricional oral na cicatrização de feridas – uma
revisão sistemática / Thaisa de Assis. -- Botucatu, 2025
79 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Vania dos Santos Nunes Nogueira

Coorientadora: Luciana Patricia Fernandes Abbade

1. Nutrição. 2. Suplementos dietéticos. 3. Cicatrização. 4. Prática
clínica baseada em evidências. 5. Dietoterapia. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE THAISA DE ASSIS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 29 de agosto de 2025, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de THAISA DE ASSIS, intitulada **Suplementação nutricional oral na cicatrização de feridas - uma revisão sistemática**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. VANIA DOS SANTOS NUNES NOGUEIRA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. CAROLINE DE BARROS GOMES (Participação Virtual) do(a) Depto. de Saúde Pública / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. PAULA PEXE ALVES MACHADO (Participação Virtual) do(a) Centro Universitário de Várzea Grande - UNIVAG, Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada _ _ _ _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Documento assinado digitalmente
 gov.br VANIA DOS SANTOS NUNES NOGUEIRA
Data: 10/12/2025 05:48:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. VANIA DOS SANTOS NUNES NOGUEIRA

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido, Lucas Alesi Campos Mendonça, que neste ano tão marcante, em que decidimos nos casar, esteve ao meu lado em cada escolha e desafio. Obrigada por segurar minha mão, por me apoiar nos momentos de maior cansaço e por me lembrar da leveza da vida mesmo quando tudo parecia uma engrenagem apertada entre trabalho, estudo e vida pessoal.

À minha família — meu pai, minha mãe e minhas irmãs — que são meu alicerce e exemplo de vida. Cada gesto de carinho e cada palavra de incentivo me mostraram que nunca caminhar sozinha. Vocês são minha inspiração diária para seguir com coragem e gratidão.

À minha equipe de nutricionistas, que com tanta dedicação mantiveram o hospital funcionando e me apoiaram quando precisei dar conta do desafio de assumir uma posição de liderança no meio deste projeto. Vocês foram parceria, suporte e ombro amigo, e isso fez toda a diferença.

Às minhas amigas, que admiro profundamente, não apenas como profissionais brilhantes, mas como mulheres incríveis que me inspiram a ser melhor a cada dia.

À minha orientadora e à minha coorientadora, pelo carinho, paciência e generosidade em compartilhar conhecimento. Obrigada por acreditarem em mim e me guiarem quando as minhas inseguranças e dúvidas surgiram.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001, conforme a Portaria CAPES nº 206, de 2018.

RESUMO

Introdução: O crescimento da terapia nutricional como pilar de apoio na cicatrização de feridas crônicas tem levado à formulação de novos suplementos alimentares pela indústria, os quais possuem como alegação a oferta de nutrientes importantes para o processo cicatricial a fim de promover uma recuperação mais rápida. Apesar do reconhecimento da importância da nutrição no processo de cicatrização, amplamente abordado por diretrizes clínicas e campanhas nacionais, ainda há uma lacuna significativa na literatura quanto ao efeito dos suplementos nutricionais. Embora existam estudos sobre o tema, os resultados são muitas vezes conflitantes, o que dificulta a formulação de recomendações baseadas em evidências consistentes. **Objetivo:** Avaliar o efeito dos suplementos alimentares e suas diferentes composições no processo de cicatrização de feridas. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, de acordo com a metodologia da Colaboração Cochrane, reportada de acordo com o “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA). Foram realizadas estratégias de busca adaptadas às bases de dados eletrônicas Medline, Embase, Lilacs e Central Cochrane. A seleção dos estudos incluídos foi realizada por pares e de forma independente. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, nos quais pacientes com feridas crônicas foram alocados a alguma estratégia de suplementação nutricional associada a prática clínica padrão, placebo ou comparada a outra suplementação nutricional. O desfecho primário analisado foi a redução/melhora da ferida. Foi adotada a diferença média padronizada (SMD – *Standardized Mean Difference*) com o intervalo de confiança (IC) 95% como medida de efeito da intervenção. Foram realizadas meta-análises usando o software Stata versão 18, e a qualidade da evidência foi avaliada de acordo com a ferramenta GRADE. **Resultados:** Foram inicialmente identificadas 3772 referências, das quais, após a remoção de duplicatas, 2896 foram avaliadas. Ao final, 30 estudos preencheram os critérios de inclusão. Os ensaios investigaram nutrientes e compostos associados ao reparo tecidual, incluindo energia e proteína, aminoácidos específicos (arginina, glutamina, prolina), peptídeos de colágeno, ácidos graxos essenciais (EPA, DHA, GLA), vitaminas (C, D, E), minerais (zinco, magnésio), β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB), ácido alfa-lipoico (ALA) e curcumina. Na meta-análise, suplementos calórico-proteicos comparados a placebo ou cuidado padrão mostraram efeito significativo sobre a redução da ferida SMD (IC 95% 0.13 a 0.90, 10 estudos, 477 participantes, 73.9% I², qualidade da evidência moderada). Intervenções com nutrientes antioxidantes específicos também apresentaram potencial benefício SMD (IC 95% 0.17 a 1.50, 8 estudos, 302 participantes, 84% I², qualidade da evidência moderada). Por outro lado, suplementos especializados para cicatrização, quando comparados a suplementos nutricionais padrão, não demonstraram efeito significativo SMD (IC 95% -0.43 a 2.41, 5 estudos, 240 participantes, 84% I², qualidade da evidência muito baixa). **Conclusão:** Os suplementos calórico-proteicos e antioxidantes mostraram benefício

potencial na cicatrização de feridas crônicas, enquanto os especializados não se mostraram superiores às fórmulas padrão. A heterogeneidade dos estudos limita recomendações universais, reforçando a necessidade de ensaios clínicos mais robustos e padronizados.

Número de registro: este protocolo de revisão sistemática foi registrado com o registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (PROSPERO) sobre o número de CRD4202348132.

Palavras-chaves: Feridas, Cicatrização; Lesão por Pressão; Úlcera plantar; Pé diabético; Terapia Nutricional; Suplemento Nutricional oral; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Introduction: The growing role of nutritional therapy as a supportive pillar in chronic wound healing has led to the development of new dietary supplements by the industry, designed to provide key nutrients for tissue repair and potentially accelerate recovery. Despite the recognized importance of nutrition in the wound healing process, as widely addressed by clinical guidelines and national campaigns, there remains a significant gap in the literature regarding the effectiveness of nutritional supplements. Although studies on the topic exist, their findings are often conflicting, making it difficult to establish evidence-based recommendations. **Objective:** To evaluate the effectiveness of dietary supplementation in the healing of chronic wounds, with emphasis on the composition of interventions. **Methods:** A systematic literature review was conducted following Cochrane Collaboration methodology and reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Search strategies were adapted for the electronic databases Medline, Embase, Lilacs, and Cochrane Central. Study selection was performed in duplicate and independently. Randomized controlled trials were included when patients with chronic wounds were allocated to any nutritional supplementation strategy combined with standard clinical care, placebo, or compared with another nutritional supplement. The primary outcome was wound reduction/healing. The standardized mean difference (SMD) with a 95% confidence interval (CI) was adopted as the measure of effect of the intervention. Meta-analyses were performed using Stata software, version 18, and the quality of evidence was assessed according to the GRADE approach. **Results:** A total of 3,772 references were initially identified. After removal of duplicates, 2,896 records remained for screening, and 30 studies met the eligibility criteria. Trials investigated nutrients and compounds associated with tissue repair, including energy and protein; specific amino acids (arginine, glutamine, proline); collagen peptides; essential fatty acids (EPA, DHA, GLA); vitamins (C, D, E); minerals (zinc, magnesium); β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB); alpha-lipoic acid (ALA); and curcumin. In the meta-analysis, calorie-protein supplements compared with placebo or standard care showed a significant effect on wound reduction (SMD 0.52; 95% CI 0.13 to 0.90; 10 studies; 477 participants; $I^2 = 73.9\%$; moderate certainty of evidence). Interventions with specific antioxidant nutrients also demonstrated potential benefit (SMD 0.83; 95% CI 0.17 to 1.50; 8 studies; 302 participants; $I^2 = 84\%$; moderate certainty of evidence). On the other hand, specialized wound-healing supplements, when compared with standard nutritional supplements, did not show a significant effect (SMD 0.99; 95% CI -0.43 to 2.41; 5 studies; 240 participants; $I^2 = 84\%$; very low certainty of evidence). **Conclusion:** Caloric-protein and antioxidant supplements showed potential benefits in chronic wound healing, whereas specialized formulas were not superior to standard supplements. The heterogeneity of the studies limits universal recommendations, reinforcing the need for more robust and standardized clinical trials.

Registration number: This systematic review protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under CRD42023481325.

Keywords: Wounds; Healing; Pressure Ulcer; Plantar Ulcer; Diabetic Foot; Nutritional Therapy; Oral Nutritional Supplement; Systematic Review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma do processo de busca da revisão sistemática reportado conforme PRISMA 2020.(1).....	19
Figura 2. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados segundo a ferramenta Cochrane RoB 2 (2019). Fonte: Elaborado pela autora a partir do template oficial Cochrane RoB 2.	29
Figura 3. Metanálise (forest plot) do efeito da suplementação nutricional calórica e proteica sobre a redução da ferida. Fonte: Elaborado pela autora a partir dos dados dos estudos incluídos	30
Figura 4. Metanálise (forest plot) do efeito da suplementação de nutrientes antioxidantes sobre a redução da ferida. Fonte: Elaborado pela autora a partir dos dados dos estudos incluídos.....	31
Figura 5. Metanálise (forest plot) do efeito da suplementação de especializada comparada com a suplementação não especializada sobre a redução da ferida. Fonte: Elaborado pela autora a partir dos dados dos estudos incluídos	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALA – Ácido Alfa-lipoico
DHA – Ácido Docosa-hexaenoico
ECR – Ensaio Clínico Randomizado
ECRs – Ensaios Clínicos Randomizados
EPA – Ácido Eicosapentaenoico
GLA – Ácido Gama-linolênico
GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HMB – β -hidroxi- β -metilbutirato
IC – Intervalo de Confiança
IIQ – Intervalo Interquartil
IMC – Índice de Massa Corporal
PICO – População, Intervenção, Comparador, Outcome (Desfecho)
PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews
PUSH – Pressure Ulcer Scale for Healing
SD – Desvio-padrão (Standard Deviation)
SDdif – Desvio-padrão da diferença
SMD – Standardized Mean Difference

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
MÉTODOS E ANÁLISE.....	13
Critérios de elegibilidade.....	13
Critérios de exclusão	14
Bases de dados e estratégia de pesquisa	14
Seleção do estudo	14
Extração de dados.....	14
Avaliação do risco de viés em estudos incluídos	15
Síntese de dados	15
Medida do efeito do tratamento.....	16
Avaliação de viés de publicação	16
Análise de sensibilidade	17
Análise de subgrupos.....	17
Avaliação de Heterogeneidade	17
Qualidade da evidência	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSSÃO	35
CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS.....	42
Anexo 1 – Protocolo Publicado	47
Apêndice 1 – Estratégias de busca	52
Apêndice 2 – Estudos não recuperados.....	62
Apêndice 3 – Estudos excluídos da revisão	64
Apêndice 4 – Análise de viés por estudo para desfecho cicatrização da ferida	65

INTRODUÇÃO

A etiologia das feridas crônicas envolve múltiplos fatores sistêmicos, como idade avançada, diabetes mellitus, doença arterial periférica, insuficiência venosa, condições inflamatórias crônicas, sarcopenia e desnutrição. Localmente, hipóxia tecidual, infecção, biofilme, pressão sustentada, cisalhamento e edema interferem diretamente na evolução cicatricial. A presença simultânea desses fatores agrava o quadro clínico, prolonga o tempo de tratamento e aumenta a necessidade de intervenções multidisciplinares, incluindo cuidados avançados de enfermagem, terapias adjuvantes e suporte nutricional.(1)

O processo de cicatrização de feridas perpassa quatro fases: homeostase, inflamação, proliferação e remodelação. Feridas que não progridem para cicatrização, frequentemente permanecendo em um estado inflamatório prolongado, são consideradas feridas crônicas.(2) O período exato da existência de uma ferida para determinar sua cronicidade permanece em discussão, sendo sugerido em literatura que uma ferida deve ser considerada crônica quando há uma falha desta em progredir para cicatrização dentro de 4 semanas.(2)

Há uma crescente incidência de lesões crônicas na população.(2) Estima-se que 1 a 2% da população mundial sofra de algum tipo de ferida crônica, que, além de comprometerem a qualidade de vida dos pacientes, representam um importante problema de saúde pública, com elevados custos assistenciais.(3) No Reino Unido, o tratamento dessas lesões representava aproximadamente £5,3 bilhões anuais em 2012/13 e aumentou para £8,3 bilhões em 2017/18, conforme estudo de Guest et al., refletindo tanto maior prevalência quanto maior complexidade na gestão destas.(4) No mesmo período, o número estimado de pacientes com feridas aumentou de 2,2 milhões para 3,8 milhões, com apenas 49% das feridas crônicas cicatrizando dentro de um ano. (4)

No Brasil, dados nacionais reforçam a expressiva magnitude epidemiológica das lesões por pressão, umas das feridas que pode se tornar crônica, no contexto assistencial. figurando entre os eventos adversos em saúde mais frequentemente registrados, com mais de 150 mil notificações entre junho de 2019 e dezembro de 2022.(5) A presença de feridas figuram entre as principais causas de hospitalização prolongada, refletindo em maior gravidade clínica, e aumento substancial dos custos associados ao cuidado.(3) Além dos custos diretos relacionados ao tratamento — como consultas, curativos, internações e antibióticos — há custos indiretos substanciais, incluindo perda de produtividade, afastamento laboral, necessidade de cuidadores, reinternações e impacto duradouro na qualidade de vida. Esses custos indiretos ampliam o peso econômico e social dessas condições, como apontado em levantamentos internacionais.(4, 6)

O estado nutricional constitui um fator de risco potencialmente modificável para o comprometimento da cicatrização, uma vez que, diversos micronutrientes, atuam em etapas-chave do processo cicatricial, incluindo a síntese de colágeno, a modulação da resposta inflamatória e a função imune.(7) Por esta razão a suplementação nutricional oral (SNO) tem sido recomendada como estratégia de suporte, com destaque para a oferta de nutrientes como arginina, colágeno, vitamina C e zinco. (2, 8-11)

Diretrizes internacionais, como a de Prevenção e Tratamento de Lesões por Pressão(12), e nacionais, como a Campanha “Diga Não à Lesão por Pressão”(13) e a Campanha PREVINE(5), recomendam o uso de suplementos nutricionais orais com alto teor proteico, calórico, arginina, zinco e antioxidantes em adultos desnutridos ou em risco nutricional com lesões por pressão de estágio mais grave.

Nesse contexto, a relevância da terapia nutricional especializada tem estimulado o desenvolvimento de novos suplementos pela indústria, com apoio à cicatrização. Entretanto, a regulação sanitária desses produtos difere substancialmente da aplicada a medicamentos: no Brasil, são regulamentados como alimentos pela Anvisa (RDC nº 243/2018; IN nº 28/2018), sem exigência de ensaios clínicos randomizados para aprovação. Ainda assim, observa-se o uso disseminado desses suplementos em instituições públicas e privadas, frequentemente promovidos com indicações de benefícios clínicos.

Diante da relevância clínica e do impacto econômico das feridas crônicas, bem como do uso disseminado de suplementos nutricionais em sua abordagem associado a fragilidade das regulamentações para confirmação de eficácia clínica destes produtos, torna-se fundamental avaliar criticamente a literatura científica disponível. Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi analisar o efeito dos suplementos nutricionais orais no processo de cicatrização de feridas crônicas.

REFERÊNCIAS

1. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2015;4(9):560-82.
2. Eriksson E, Liu PY, Schultz GS, Martins-Green MM, Tanaka R, Weir D, et al. Chronic wounds: Treatment consensus. *Wound Repair Regen*. 2022;30(2):156-71.
3. Lo ZJ, Lim X, Eng D, Car J, Hong Q, Yong E, et al. Clinical and economic burden of wound care in the tropics: a 5-year institutional population health review. *Int Wound J*. 2020;17(3):790-803.
4. Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Cohort study evaluating the burden of wounds to the UK's National Health Service in 2017/2018: update from 2012/2013. *BMJ Open*. 2020;10(12):e045253.
5. van Aanholt D, Mehl A, Brandão A, Bottoni A, Lopes A, Almeida A, et al. Campanha PREVINE: Cuidados que protegem, direitos que PREVINEM - Plano de Campanha para Prevenção de Lesões por Pressão 2025. *BRASPEN Journal*. 2025;40(2).
6. Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, Uchegbu I, Gerrish A, Weidlich D, et al. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009283.
7. Stanescu C, Chiscop I, Mihalache D, Boev M, Tamas C, Stoleriu G. The Roles of Micronutrition and Nutraceuticals in Enhancing Wound Healing and Tissue Regeneration: A Systematic Review. *Molecules*. 2025;30(17).
8. Sugihara F, Inoue N, Venkateswarathirukumara S. Ingestion of bioactive collagen hydrolysates enhanced pressure ulcer healing in a randomized double-blind placebo-controlled clinical study. *Sci Rep*. 2018;8(1):11403.
9. Shields BE. Diet in Wound Care: Can Nutrition Impact Healing? *Cutis*. 2021;108(6):325-8.
10. Arribas-Lopez E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. The Effect of Amino Acids on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis on Arginine and Glutamine. *Nutrients*. 2021;13(8).
11. Quain AM, Khardori NM. Nutrition in Wound Care Management: A Comprehensive Overview. *Wounds*. 2015;27(12):327-35.
12. European Pressure Ulcer Advisory Panel NPIAPaPPPIA. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Clinical Practice Guideline. The International Guideline EPUAP/NPIAP/PPPIA; 2019.

13. Machado PP, Piovacari SMF, Ferrer R, Alves JTM, Assis T, Brandão ACMAG, et al. Campanha Diga Não à Lesão por Pressão. *Braspen Journal*. 2020;2-32.
14. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane; 2024.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. [The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviewsDeclaracion PRISMA 2020: una guia actualizada para la publicacion de revisiones sistematicas]. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e112.
16. Sterne JAC SJ, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. . RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ Open*. 2019;366(l4898).
17. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:135.
18. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res*. 2018;27(6):1785-805.
19. Alonso-Coello P OA, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. *BMJ Open*. 2016;353(i2089).
20. Gunton JE, Girgis CM, Lau T, Vicaretti M, Begg L, Flood V. Vitamin C improves healing of foot ulcers: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2021;126(10):1451-8.
21. Ter Riet G, Kessels AGH, Knipschild PG. Randomized clinical trial of ascorbic acid in the treatment of pressure ulcers. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1995;48(12):1453-60.
22. Taylor TV, Rimmer S, Day B. Ascorbic acid supplementation in the treatment of pressure sores. *Lancet*. 1974;2(7880):544-6.
23. Yarahmadi A, Saeed Modaghegh MH, Mostafavi-Pour Z, Azarpira N, Mousavian A, Bonakdaran S, et al. The effect of platelet-rich plasma-fibrin glue dressing in combination with oral vitamin E and C for treatment of non-healing diabetic foot ulcers: a randomized, double-blind, parallel-group, clinical trial. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(5):687-96.
24. Vasanthi B, Goldlin TJA. Efficacy of Vitamin C and Vitamin E as an add on therapy in diabetic foot ulcer and red blood cell morphology as a biomarker of oxidative stress: a randomized,

open label, comparative pilot study. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2018;7(3):7.

25. Jafari Kashi AH, Afzali H, Momen-Heravi M, Razzaghi R, Amirani E, Bahmani F, et al. The effects of magnesium and vitamin E co-supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound repair and regeneration*. 2019;27(3):277-84.

26. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, Bahmani F, Shadi J, Soleimani Z, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2017;31(4):766-72.

27. Halschou-Jensen PM, Sauer J, Bouchelouche P, Fabrin J, Brorson S, Ohrt-Nissen S. Improved Healing of Diabetic Foot Ulcers After High-dose Vitamin D: A Randomized Double-blinded Clinical Trial. *Int J Low Extrem Wounds*. 2023;22(3):466-74.

28. Hallbook T, Lanner E. Serum-zinc and healing of venous leg ulcers. *Lancet*. 1972;2(7781):780-2.

29. Alleva R, Tomasetti M, Sartini D, Emanuelli M, Nasole E, Di Donato F, et al. alpha-Lipoic acid modulates extracellular matrix and angiogenesis gene expression in non-healing wounds treated with hyperbaric oxygen therapy. *Mol Med*. 2008;14(3-4):175-83.

30. Nasole E, Nicoletti C, Yang ZJ, Girelli A, Rubini A, Giuffreda F, et al. Effects of alpha lipoic acid and its R⁺ enantiomer supplemented to hyperbaric oxygen therapy on interleukin-6, TNF- α and EGF production in chronic leg wound healing. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2014;29(2):297-302.

31. Leigh B, Desneves K, Rafferty J, Pearce L, King S, Woodward MC, et al. The effect of different doses of an arginine-containing supplement on the healing of pressure ulcers. *J Wound Care*. 2012;21(3):150-6.

32. Armstrong DG, Hanft JR, Driver VR, Smith APS, Lazaro-Martinez JL, Reyzelman AM, et al. Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: A prospective randomized controlled trial. *Diabetic Medicine*. 2014;31(9):1069-77.

33. Miu DKY, Lo KM, Lam EKY, Lam PS. The Use of an Oral Mixture of Arginine, Glutamine and β -Hydroxy- β -Methylbutyrate(Hmb) for the Treatment of High Grade Pressure Ulcers: A Randomized Study. *Aging Medicine and Healthcare*. 2021;12(3):82-9.

34. Wong A, Chew A, Wang CM, Ong L, Zhang SH, Young S. The use of a specialised amino acid mixture for pressure ulcers: a placebo-controlled trial. *J Wound Care*. 2014;23(5):259-60, 62-4, 66-9.

35. Lee SK, Posthauer ME, Dorner B, Redovian V, Maloney MJ. Pressure ulcer healing with a concentrated, fortified, collagen protein hydrolysate supplement: a randomized controlled trial. *Adv Skin Wound Care*. 2006;19(2):92-6.
36. Yamanaka H, Okada S, Sanada H. A multicenter, randomized, controlled study of the use of nutritional supplements containing collagen peptides to facilitate the healing of pressure ulcers. *Journal of nutrition and intermediary metabolism*. 2017;8(pp 51-59):51-9.
37. Banks MD, Ross LJ, Webster J, Mudge A, Stankiewicz M, Dwyer K, et al. Pressure ulcer healing with an intensive nutrition intervention in an acute setting: a pilot randomised controlled trial. *J Wound Care*. 2016;25(7):384-92.
38. Banks MD, Webster J, Bauer J, Dwyer K, Pelecanos A, MacDermott P, et al. Effect of supplements/intensive nutrition on pressure ulcer healing: a multicentre, randomised controlled study. *Journal of wound care*. 2023;32(5):292-300.
39. Bauer JD, Isenring E, Waterhouse M. The effectiveness of a specialised oral nutrition supplement on outcomes in patients with chronic wounds: a pragmatic randomised study. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26(5):452-8.
40. Cereda E, Klersy C, Seriola M, Crespi A, D'Andrea F. A nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):167-74.
41. Desneves KJ, Todorovic BE, Cassar A, Crowe TC. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: a randomised controlled trial. *Clin Nutr*. 2005;24(6):979-87.
42. Basiri R, Spicer MT, Levenson CW, Ormsbee MJ, Ledermann T, Arjmandi BH. Nutritional Supplementation Concurrent with Nutrition Education Accelerates the Wound Healing Process in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Biomedicines*. 2020;8(8).
43. van Anholt RD, Sobotka L, Meijer EP, Heyman H, Groen HW, Topinková E, et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition*. 2010;26(9):867-72.
44. Mehl AA, Damião AOMC, Viana SDDO, Andretta CP. Hard-to-heal wounds: A randomised trial of an oral proline-containing supplement to aid repair. *Journal of Wound Care*. 2021;30(1):26-31.
45. Collins CE, Kershaw J, Brockington S. Effect of nutritional supplements on wound healing in home-nursed elderly: A randomized trial. *Nutrition*. 2005;21(2):147-55.

46. Das A, Dickerson R, Ghatak PD, Gordillo GM, Chaffee S, Saha A, et al. May Dietary Supplementation Augment Respiratory Burst in Wound-Site Inflammatory Cells? *Antioxid Redox Signal*. 2018;28(5):401-5.
47. Mokhtari M, Razzaghi R, Momen-Heravi M. The effects of curcumin intake on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*. 2021;35(4):2099-107.
48. McDaniel JC, Szalacha L, Sales M, Roy S, Chafee S, Parinandi N. EPA + DHA supplementation reduces PMN activation in microenvironment of chronic venous leg ulcers: A randomized, double-blind, controlled study. *Wound Repair Regen*. 2017;25(4):680-90.
49. Santo A, Sugizaki CSA, de Moraes Junior AC, Costa NA, Bachion MM, Mota JF. Impact of oral nutritional supplement composition on healing of different chronic wounds: A systematic review. *Nutrition*. 2024;124:112449.
50. Benati G, Gasparoni R, Coppola D. Supplementation with arginine, glutamine and beta hydroxymethylbutyrate (BHMB) can improve pressure ulcer healing, reduce pain and frequency of dressing changes, improving costs. *Clinical Nutrition, Supplement*. 2012;7(1):269.
51. Langer G, Wan CS, Fink A, Schwingshackl L, Schoberer D. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;2(2):Cd003216.
52. Harmon CP, Ahmed OM, Breslin PAS. Amino Acid Bitterness: Characterization and Suppression. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2024;72(41):22753-65.
53. Kato H, Rhue MR, Nishimura T. Role of Free Amino Acids and Peptides in Food Taste. *Flavor Chemistry*. ACS Symposium Series. 388: American Chemical Society; 1989. p. 158-74.
54. Melo PG, Mota JF, Nunes CAB, Malaquias SG, Coelho ASG, Soriano JV, et al. Effects of Oral Nutritional Supplementation on Patients with Venous Ulcers: A Clinical Trial. *J Clin Med*. 2022;11(19).