

Marco André de Sousa e Silva

**Eventos adversos e interações entre agentes
antineoplásicos e fitoterapia / suplementos
alimentares no tratamento do cancro da
mama: revisão sistemática**



UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2021

*Eventos adversos e interações entre agentes antineoplásicos e fitoterapia / suplementos
alimentares no tratamento do cancro da mama: revisão sistemática*

*Eventos adversos e interações entre agentes antineoplásicos e fitoterapia / suplementos
alimentares no tratamento do cancro da mama: revisão sistemática*

Marco André de Sousa e Silva

**Eventos adversos e interações entre agentes
antineoplásicos e fitoterapia / suplementos
alimentares no tratamento do cancro da
mama: revisão sistemática**



UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2021

Eventos adversos e interações entre agentes antineoplásicos e fitoterapia / suplementos alimentares no tratamento do cancro da mama: revisão sistemática

Marco André de Sousa e Silva

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas,
sob orientação das Professoras Carla Martins
Lopes e Rita Oliveira

Resumo

O cancro da mama representa a doença oncológica mais comum em mulheres e a segunda principal causa de morte em todo o mundo. O tratamento do cancro da mama é complexo e multidisciplinar, podendo envolver várias terapêuticas. Uma das estratégias terapêuticas é a quimioterapia com recurso a agentes antineoplásicos que possuem margens terapêuticas estreitas. Perante o tratamento quimioterápico, os doentes oncológicos recorrem, cada vez mais, à administração de produtos fitoterápicos e de suplementos alimentares de forma a atenuar os sintomas da doença e reduzir os efeitos adversos causados pela medicação. Contudo, o uso destes produtos pode conduzir a eventos adversos e interações que podem comprometer a eficácia da terapêutica, colocando em risco o tratamento e a saúde do doente. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados para a pesquisa de estudos clínicos em humanos publicados até junho de 2021, com o objetivo de identificar eventos adversos e interações entre agentes antineoplásicos e fitoterapia / suplementos alimentares no tratamento do cancro da mama. Da pesquisa na base de dados, resultaram um total de 797 estudos que, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 10 estudos foram incluídos para análise. Nestes estudos, os produtos fitoterápicos / suplementos alimentares avaliados foram xarope de *Jollab*, coenzima Q10, gengibre e o seu componente 6-gingerol, óleo de babaçu, *Withania somnifera*, plantas medicinais chinesas, ácido docosa-hexaenóico, *Scutellaria barbata* (BZL101) e glutamina. Relativamente aos eventos adversos relatados do uso concomitante destes com os agentes antineoplásicos foram registados náuseas, vômitos, diarreia, ligeira irritação da faringe e espasmo associado ao vômito. Os resultados dos estudos clínicos demonstram que o uso de fitoterápicos / suplementos alimentares durante o tratamento antineoplásico contra o cancro da mama foi seguro e bem tolerado por parte dos doentes. A qualidade global dos estudos clínicos é baixa e o tamanho da amostra e diversidade dos estudos individuais condiciona a força da evidência científica dos resultados obtidos, demonstrando a necessidade futura de desenvolver mais estudos clínicos sobre a existência de eventos adversos e interações aquando da suplementação com produtos de fitoterapia e suplementos alimentares na quimioterapia no cancro da mama.

*Eventos adversos e interações entre agentes antineoplásicos e fitoterapia / suplementos
alimentares no tratamento do cancro da mama: revisão sistemática*

Palavras-chave: cancro da mama; quimioterapia; agentes antineoplásicos; fitoterapia; suplementos alimentares; eventos adversos; interações medicamentosas

Abstract

Breast cancer is the most common cancer disease in women and the second leading cause of death worldwide. The treatment of breast cancer is complex and multidisciplinary, and may involve various therapies. One of the therapeutic strategies is chemotherapy using antineoplastic agents with narrow therapeutic margins. Faced with chemotherapy treatment, cancer patients are increasingly resorting to the administration of phytotherapeutic products and dietary supplements in order to attenuate the symptoms of the disease and reduce the adverse effects caused by medication. However, the use of these products may lead to adverse events and interactions that may compromise the effectiveness of therapy, putting at risk the treatment and the patient's health. A systematic literature review was conducted using the databases to search for human clinical trials published until June 2021, with the aim of identifying adverse events and interactions between antineoplastic agents and phytotherapeutic products / dietary supplements in the treatment of breast cancer. From the database search, a total of 797 studies resulted which, after applying the eligibility criteria, 10 studies were included for analysis. In these studies, the phytotherapeutic products / dietary supplements evaluated were *Jollab* syrup, coenzyme Q10, ginger and its component 6-gingerol, babaçu oil, *Withania somnifera*, chinese medicinal plants, docosahexaenoic acid, *Scutellaria barbata* (BZL101) and glutamine. Regarding the adverse events reported from their concomitant use with antineoplastic agents, nausea, vomiting, diarrhoea, mild pharyngeal irritation and vomit-associated spasm were recorded. The results of the clinical studies show that the use of phytotherapeutic products / dietary supplements during antineoplastic treatment for breast cancer was safe and well tolerated by patients. The overall quality of the clinical studies is low and the sample size and diversity of the individual studies condition the strength of the scientific evidence of the results obtained, demonstrating the future need to develop further clinical studies on the existence of adverse events and interactions when supplementation with phytotherapeutic products and dietary supplements in breast cancer chemotherapy.

Keywords: breast cancer; chemotherapy; antineoplastic agents; phytotherapy; dietary supplements; adverse events; drug interactions

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero expressar a minha sincera gratidão às professoras Carla Martins Lopes e Rita Oliveira pelo vosso profissionalismo, empenho, orientação e disponibilidade que demonstraram na realização desta dissertação.

À minha família, pela educação e valores que me transmitem, e por toda motivação, paciência e força que depositam em mim e nas minhas capacidades em todos os momentos.

Aos meus amigos e colegas que me apoiaram neste percurso e que contribuíram para que este objetivo final fosse atingido com sucesso.

A todos, muito obrigado!

Índice

I. Introdução.....	1
II. Métodos	7
Estratégia de pesquisa e bases de dados	7
Seleção dos estudos	7
Extração de dados	8
Risco de viés e avaliação da qualidade de evidência.....	8
III. Resultados.....	10
Resultados da pesquisa	10
Características e resultados dos estudos	17
IV. Discussão.....	21
V. Conclusão	25
VI. Bibliografia.....	26

Índice de Figuras

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção e inclusão dos estudos na revisão sistemática	11
--	----

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Extração dos dados dos estudos clínicos incluídos	13
Tabela 2 – Estratégia de pesquisa nas diferentes bases de dados	30
Tabela 3 – Avaliação da qualidade dos estudos com intervenção controlada	31
Tabela 4 – Avaliação da qualidade dos estudos observacionais de coorte e estudos transversais	34
Tabela 5 – Avaliação da qualidade dos estudos antes e depois sem grupo controlo.....	37
Tabela 6 – Lista de plantas medicinais chinesas utilizadas no estudo	39

Abreviaturas

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

CEF – Ciclofosfamida / Epirrubicina / 5-fluorouracil

CHM – Plantas medicinais chinesas (do inglês, *Chinese Herbal Medicine*)

CINV - Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (do inglês, *chemotherapy-induced nausea and vomiting*)

CMF – Ciclofosfamida / Metotrexato / 5-fluorouracil

DHA – Ácido docosa-hexaenóico (do inglês, *Docosahexaenoic acid*)

DDC – Quimioterapia Dose-Densa (do inglês, *Dose-Dense Chemotherapy*)

ER – Recetor hormonal de estrogénio (do inglês, *Estrogen receptor*)

HER – Recetor epidérmico de crescimento humano (do inglês *Human epidermal growth receptor*)

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P

MTX – Metotrexato

NR – Não reportado

OMS – Organização Mundial de Saúde

PR – Recetor hormonal de progesterona (do inglês, *Progesterone receptor*)

QTa – Quimioterapia adjuvante

QTneo – Quimioterapia neoadjuvante

RCT – Estudo de intervenção controlado randomizado (do inglês, *Randomized Controlled Trial*)

UICC – *The Union for International Cancer Control*)

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

I. Introdução

O cancro da mama é a doença oncológica mais frequentemente diagnosticada nas mulheres a nível mundial e constitui a principal causa de morte no género feminino (Cardoso *et al.*, 2019). Esta patologia é uma neoplasia epitelial maligna que tem origem nos tecidos da glândula mamária, nos ductos e/ou lóbulos, caracterizada por uma multiplicação e divisão anormal e descontrolada das células com capacidade de disseminação/metastização por todo o organismo (Pinto *et al.*, 2017).

O cancro da mama apresenta uma heterogeneidade clínica, morfológica e molecular, complexa, estando estabelecida a sua classificação em subtipos de acordo com o exame anatomopatológico (efetuado por médicos com a especialidade de Anatomia Patológica). Desta forma, é classificado em subtipos segundo o tipo histológico (classificação da Organização Mundial da Saúde [OMS]) (Tan *et al.*, 2020), o grau histológico (sistema de Elston & Ellis) (Elston and Ellis, 1991) e o estadiamento / sistema TNM (*American Joint Committee on Cancer [AJCC]/The Union for International Cancer Control [UICC]*) (Amin *et al.*, 2017).

O cancro da mama é classificado histologicamente como não-invasivo (carcinoma *in situ*) ou invasivo, dependendo se o tumor apresenta ou não capacidade para invadir o tecido mamário circundante e espalhar-se localmente ou distantemente por outros tecidos ou órgãos. Outros grupos histologicamente menos comuns são classificados como carcinoma inflamatório, medular, apócrino, mucinoso e tubular (Vuong *et al.*, 2014). Quanto ao grau histológico, a classificação do cancro da mama é feita através da avaliação microscópica da diferenciação dos tecidos tumorais e utiliza uma pontuação baseada em três características histológicas: formação de ductos, pleomorfismo nuclear e número de mitoses (Sotiriou *et al.*, 2006). Por último, classifica-se o cancro da mama segundo o seu estadio clínico/sistema TNM com base nas propriedades anatómicas do tumor, avaliando a dimensão do tumor primário (T), a ausência ou presença de metástases nos gânglios linfáticos regionais (N) e a ausência ou presença de disseminação metastática à distância (M) (Amin *et al.*, 2017).

A classificação molecular do cancro da mama veio refinar a classificação anatomopatológica clínica e baseia-se na utilização de quatro tipos de biomarcadores conhecidos: recetores hormonais de estrogénio (ER, do inglês *Estrogen receptor*), recetores hormonais de progesterona (PR, do inglês *Progesterone receptor*), recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2, do inglês *Human epidermal growth receptor*) e Ki67 (i.e., proteína nuclear humana que está estritamente associada à proliferação celular), de forma a avaliar o tipo de células cancerígenas presentes e o padrão comportamental que estas apresentam (Vuong *et al.*, 2014). De acordo com esta classificação, o cancro da mama agrupa-se em quatro subtipos moleculares primários com relevância clínica: Luminal A-like, Luminal B-like, HER2-enriquecido e basal/tríplo negativo. O subtipo Luminal A-like é o mais comum, caracteriza-se por ER+, PR+, HER2- e baixa expressão Ki-67, e apresenta resultados mais promissores com a terapia hormonal. O subtipo Luminal B-like é semelhante ao Luminal A-like, mas caracteriza-se por uma elevada expressão Ki-67, característica que o torna mais agressivo. Este subtipo pode beneficiar da terapia hormonal juntamente com o tratamento com anticorpo anti-HER2, dependendo se há ou não expressão HER2. O subtipo HER2-enriquecido é caracterizado por ser negativo em termos de recetores hormonais e HER2+, sendo que o tratamento mais adequado incide em terapias direcionadas à expressão HER2 utilizando anticorpos monoclonais. Por fim, o subtipo basal/tríplo negativo apresenta mau prognóstico devido à falta de alvos específicos para o tratamento, uma vez que não possui recetores hormonais nem expressão HER2. A quimioterapia é o tratamento primário frequentemente utilizada neste caso. A classificação molecular é o fator mais importante na determinação do prognóstico e terapêutica desta doença oncológica (Amin *et al.*, 2017, Kraus *et al.*, 2012).

Em todo o mundo, o cancro de mama feminino recém-diagnosticado tem vindo a aumentar, com uma representatividade de um em cada quatro casos de cancro entre as mulheres. Este aumento de incidência deve-se principalmente, à introdução de técnicas de rastreio (i.e, mamografia) com maior regularidade na população (Bray *et al.*, 2018). Para o aumento da incidência contribuem também fatores de risco tais como: a predisposição genética, a exposição aos estrogénios, a radiação ionizante, a nuliparidade, alta densidade mamária, histórico de hiperplasia atípica, a dieta de estilo ocidental, obesidade e consumo de álcool (Cardoso *et al.*, 2019). Neste momento, os tratamentos

para o cancro da mama organizam-se em terapêuticas de ação local, que incluem cirurgia e radioterapia, e terapêuticas de ação sistémica, como quimioterapia, terapêutica hormonal e terapêutica dirigida (i.e., anticorpos monoclonais). A escolha e a duração de um tratamento ou a combinação de vários é um processo complexo que envolve uma equipa multidisciplinar onde se avalia o estado de saúde do doente (idade, estado de menopausa, estado geral de saúde), o tipo de cancro (carga e localização do tumor) e o seu estadio (Nounou *et al.*, 2015).

De acordo com o objetivo da presente dissertação, em seguida faz-se uma breve referência à quimioterapia. A quimioterapia é um tratamento de ação sistémica e consiste na administração de agentes antineoplásicos por via oral ou por via intravenosa, com o objetivo de impedir o desenvolvimento ou proliferação de células cancerígenas ou, até mesmo, provocar a destruição das mesmas. É um tratamento que afeta todo o tipo de células no organismo, principalmente as que proliferam rapidamente, e não apenas as células cancerígenas.

Existem dois tipos de quimioterapia que podem ser aplicados no tratamento do cancro da mama: quimioterapia adjuvante (QTa) e quimioterapia neoadjuvante (QTneo). A QTa é administrada após a cirurgia para destruir as células cancerígenas remanescentes do procedimento cirúrgico e/ou prevenir o crescimento tumoral de micrometástases disseminadas pelo organismo que são difíceis de detetar, através da imagiologia, devido às suas dimensões reduzidas. Este tipo de quimioterapia pode minimizar o risco de recidiva no cancro da mama. A QTneo é administrada antes de qualquer tratamento, seja ele cirúrgico ou não, com o intuito de reduzir a massa tumoral para que o tumor possa ser retirado através de um procedimento menos invasivo e mais conservador. Este tipo de quimioterapia permite prever como o tumor responde ao tratamento administrado numa primeira fase de forma a entender se há necessidade ou não de ajuste dos medicamentos antineoplásicos. A QTneo é usualmente a primeira opção a ser utilizada em cancros de mama avançados, locais ou disseminados pelo organismo (Hassan *et al.*, 2010).

O efeito da quimioterapia no cancro da mama depende de vários fatores, como o tamanho do tumor, o número de gânglios linfáticos envolvidos, a presença ou ausência de recetores hormonais de estrogénio e progesterona e a quantidade de proteína HER2 produzida pelas células cancerígenas. A quimioterapia é recomendada na maioria do cancro da mama

triplo negativos, HER2- positivo e em tumores luminal de elevado risco. O benefício da quimioterapia é mais acentuado em tumores ER-negativos (Feng *et al.*, 2018).

Os agentes antineoplásicos mais frequentemente utilizados no tratamento do cancro da mama são: antraciclinas (como doxorrubicina e epirrubicina), taxanos (como docetaxel e paclitaxel), ciclofosfamida, metotrexato (MTX) e 5-fluorouracil. Um regime de quimioterapia consiste geralmente numa combinação de fármacos antineoplásicos administrados num número específico de ciclos ao longo de um determinado período (Fisusi and Akala, 2019). Segundo a ESMO (Cardoso *et al.*, 2019), os protocolos terapêuticos mais frequentemente utilizados contêm antraciclinas e/ou taxanos e, em alguns doentes com risco de complicações cardíacas, o esquema ciclofosfamida/metotrexato/5-fluorouracil (CMF) é utilizado. A quimioterapia é normalmente administrada durante 4 a 8 ciclos (12 a 24 semanas), sempre em função do regime de tratamento selecionado e o risco individual de recidiva. Para doentes com tumores altamente proliferativos, a equipa médica pode sugerir quimioterapia dose-densa (DDC, do inglês *Dose-Dense Chemotherapy*) que é uma forma de administrar regimes de quimioterapia com maior frequência do que a quimioterapia tradicionalmente programada, isto é, com menor tempo entre os tratamentos, reduzindo o risco de recidiva do cancro da mama e melhorando a sobrevivência dos doentes (Hassan *et al.*, 2010).

Os efeitos secundários da quimioterapia dependem dos agentes antineoplásicos utilizados, bem como da dose utilizada e a duração do tratamento e, normalmente, são efeitos temporários e controlados. Os efeitos secundários mais frequentemente associados à quimioterapia são fadiga, náuseas, vômitos, queda de cabelo, diarreia, feridas e secura na boca, contração muscular abdominal, perturbações na memória, anemia e problemas de fertilidade. Contudo, a quimioterapia pode causar outros efeitos secundários menos comuns, mas mais graves, como perda óssea, problemas de visão e cardíacos (Aslam *et al.*, 2014).

Os doentes oncológicos, por automedicação ou conselho profissional, recorrem à suplementação com produtos fitoterápicos e/ou suplementos alimentares durante o tratamento antineoplásico no cancro da mama. Estes produtos são usados frequentemente em associação com tratamentos quimioterápicos e visam colmatar algumas carências vitamínicas e energéticas, bem como reforçar o sistema imunitário, reduzir a ansiedade e

os efeitos secundários induzidos pelos mesmos. De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, os medicamentos à base de plantas, também denominados produtos fitoterápicos são “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”. Estes produtos são, cada vez mais, considerados como potenciais agentes preventivos do cancro, uma vez que, de acordo com Tascilar e colaboradores, a toxicidade associada aos mesmos é baixa, apresentam uma eficácia elevada, com um custo baixo e de boa aceitação pela população em geral e científica (Tascilar *et al.*, 2006). Estes são encontrados em vegetais, frutos, extratos de plantas e plantas medicinais que possuem um ou vários compostos químicos bioativos, pertencendo sobretudo aos grupos dos polifenóis, terpenos, alcaloides e compostos fenólicos, e são usualmente associados a um efeito preventivo ou tratamento no cancro. Os suplementos alimentares são “géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas em forma doseada e que se destinam a ser tomados em unidades de medida de quantidade reduzida” (DGAV, 2021). Os suplementos alimentares são produtos que incluem algumas especificidades, tais como, apresentarem-se em formas doseadas, são constituídos por vitaminas, minerais, enzimas, aminoácidos, entre outras substâncias que se destinam a complementar a dieta normal. Contudo, o uso desta suplementação é controverso pois a presença de componentes antioxidantes nos suplementos alimentares podem neutralizar o efeito dos agentes antineoplásicos. Apesar disso, o uso de fitoterapia e/ou suplementos alimentares com os regimes atuais de quimioterapia pode ser benéfico em vários aspetos, incluindo redução do efeito adverso, ultrapassar a resistência dos agentes antineoplásicos e melhorar a resposta terapêutica (Greenlee *et al.*, 2014, Harvie, 2014). No entanto, o consumo de produtos fitoterápicos e/ou suplementos alimentares pode interferir com a farmacocinética dos fármacos utilizados na quimioterapia levando à diminuição ou anulação da eficácia do mesmo (Posadzki *et al.*, 2013).

Segundo o INFARMED (INFARMED, 2021), a farmacovigilância é a ciência que visa “melhorar a segurança dos medicamentos e da saúde pública através da deteção, avaliação

e prevenção das reações adversas dos medicamentos”. A sua importância visa monitorizar a segurança dos medicamentos em estudos clínicos, designados por ensaios clínicos de fase IV, permitindo a deteção das reações adversas mais frequentes. No entanto, podem existir reações adversas raras ou de aparecimento tardio, que não são detetadas durante a fase experimental do medicamento, mas sim num contexto clínico real. Uma reação adversa ao medicamento corresponde a uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos, enquanto que um evento adverso é qualquer ocorrência negativa prejudicial que ocorre durante ou após o tratamento, podendo ou não estar associada a um medicamento. As reações adversas podem ocorrer quando o efeito de um medicamento é alterado devido à presença de outra substância, medicamentosa ou outra, podendo causar alterações importantes nas concentrações plasmáticas dos medicamentos e, consequentemente, alterando o seu perfil de segurança e eficácia (Cheng *et al.*, 2010).

Esta dissertação é uma revisão sistemática e tem como objetivo a pesquisa sistemática de estudos clínicos que reportem eventos adversos (i.e., reações adversas, interações) resultantes do uso concomitante de agentes antineoplásicos e fitoterapia / suplementos alimentares durante o tratamento quimioterápico em doentes com cancro da mama. O motivo académico pelo qual escolhi este tema foi pelo facto de este ser controverso e existir pouca evidência científica do uso concomitante de produtos fitoterápicos e suplementos alimentares com a quimioterapia no cancro da mama. A escolha deste tema foi de carácter pessoal visto estar relacionado com a parte oncológica, na qual tenho um interesse em particular. Esta revisão sistemática pretende ser mais uma contribuição para o conhecimento científico nesta matéria.

II. Métodos

Com o objetivo principal de obter os melhores níveis de evidência acerca da temática do estudo, fez-se uma pesquisa sistemática de estudos com potencial relevância, de acordo com as *guidelines* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Moher *et al.*, 2009).

Estratégia de pesquisa e bases de dados

Nesta revisão sistemática foram realizadas pesquisas nas bases de dados Pubmed, Web of Science, Clinical Trials e Scielo de todos os estudos clínicos publicados anteriores a junho de 2021. A estratégia de pesquisa baseou-se num conjunto de palavras-chave e realizou-se através da combinação das mesmas ou frases utilizando os operadores booleanos (“AND”, “OR”, “NOT”). Adicionalmente, utilizou-se o símbolo asterisco “*” com o objetivo de incluir todo o conjunto de palavras com a mesma raiz da palavra inicial para uma busca mais abrangente. Foram incluídos estudos clínicos realizados em mulheres diagnosticadas com cancro da mama e submetidas a tratamento quimioterápico em combinação com produtos fitoterápicos / suplementos alimentares. O resultado principal de interesse é a indicação de eventos adversos em termos de segurança, tolerância, diminuição da eficácia e alterações do perfil farmacocinético decorrentes da referida combinação. Para isso, foram analisados estudos clínicos randomizados controlados (RCT, do inglês *Randomized Controlled Trial*), estudos clínicos controlados não randomizados, estudos clínicos antes-e-depois, estudos observacionais (coorte, casos-controlo, série de casos, estudos de caso, estudos transversais) e revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise.

A pesquisa foi realizada por dois autores de forma independente. As diferentes estratégias de pesquisa, adaptadas às características de cada base de dados, são apresentados nos Anexos (Tabela 2).

Seleção dos estudos

Os estudos obtidos nas diversas bases de dados foram, numa primeira fase, avaliados pelo título e resumo disponíveis, de forma independente por dois autores, identificando os estudos clínicos que cumprissem os critérios de elegibilidade previamente definidos: (1) estudos clínicos relativos ao tratamento do cancro da mama; (2) estudos clínicos

completos em humanos; (3) estudos clínicos com referência de utilização de fitoterapia e/ou suplementos alimentares em doentes com cancro da mama; (4) estudos clínicos com referência de utilização de quimioterapia em doentes com cancro da mama e (5) estudos clínicos com referência a eventos adversos entre a associação de quimioterapia e fitoterapia/suplementos alimentares. As discrepâncias acerca da elegibilidade dos estudos clínicos entre os dois autores foram resolvidas por consenso de equipa por todos os autores do trabalho.

De seguida, os textos dos estudos seleccionados na fase inicial foram avaliados na sua íntegra, verificando o cumprimento de todos os critérios elegíveis.

Por fim, os estudos seleccionados foram alvo de extração dos dados e de avaliação da qualidade. Os estudos repetidos nas diferentes bases de dados foram excluídos. Os artigos excluídos suscetíveis de incluir referência a estudos clínicos que cumprissem os critérios de elegibilidade foram alvo de uma análise da sua bibliografia com o intuito de rastrear todos os estudos clínicos relevantes para a temática em estudo.

Extração de dados

A extração de dados deve ser realizada com rigor científico, sendo importante recolher todos os dados importantes para integrar a revisão, de modo a evitar vieses e a duplicação do estudo. De acordo com o objetivo desta revisão sistemática, a recolha dos dados realizou-se com a extração das seguintes informações de cada estudo clínico: tipo de estudo, amostra, quimioterapia (regime, dose e duração), produto fitoterápico e/ou suplemento alimentar (identificação, dose e duração) e referência a interações da combinação de quimioterapia e fitoterapia e/ou suplementos alimentares em termos de aparecimento de eventos adversos. As informações em falta nos estudos clínicos foram assinaladas na Tabela 1 como dados não reportados (NR).

Risco de viés e avaliação da qualidade de evidência

Nesta etapa, procedeu-se à análise da qualidade dos estudos seleccionados, através da avaliação criteriosa do risco de viés, de acordo com as ferramentas especificadas no

National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (NIH, 2021). Os critérios considerados na avaliação da qualidade dependem do tipo de estudo clínico e abordam as características espectáveis para cada estudo. A classificação global permite avaliar cada estudo clínico em função do risco de viés, dependendo das falhas no desenho do estudo e/ou na sua implementação. A qualidade do estudo foi classificada de acordo com os critérios cumpridos, sendo classificada de boa quando apresenta baixo risco de viés (todos os critérios individuais são cumpridos), razoável quando o risco de viés é moderado (um ou mais critérios são cumpridos parcialmente ou são imprecisos) e baixa quando apresenta um elevado risco de viés (um ou mais critérios não são cumpridos). A avaliação da qualidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática pode ser consultadas nos Anexos (Tabelas 3-5).

A avaliação da qualidade foi realizada por dois autores de forma independente, sendo posteriormente discutidas e ultrapassadas as divergências com consenso de equipa por todos os autores do trabalho.

III. Resultados

Resultados da pesquisa

A estratégia de pesquisa nas bases de dados utilizadas resultou num total de 797 estudos clínicos até junho de 2021. Foram encontrados 80 estudos duplicados que foram excluídos. Um total de 717 estudos foram analisados pelos títulos e resumos, permitindo a exclusão de 701. Os estudos foram incluídos de acordo com o cumprimento dos critérios de elegibilidade previamente definidos, sendo que, foram excluídos 291 estudos pelo incumprimento do critério 1; 146 estudos pelo incumprimento do critério 2; 151 pelo incumprimento do critério 3 e 82 pelo incumprimento do critério 4. Após verificação das referências bibliográficas dos estudos excluídos pelo resumo e título, 31 artigos adicionais foram identificados através da mesma. Estes últimos foram excluídos na totalidade por não cumprirem os critérios de elegibilidade: 29 não cumpriam o critério 5 e 2 estudos sem acesso ao texto na sua íntegra.

Posteriormente, analisou-se o texto integral dos 47 artigos restantes, excluindo-se 37 artigos que não cumpriram os critérios de elegibilidade; 26 não cumpriam o critério 5, em 9 artigos o idioma não é acessível aos autores e em 2 artigos os autores não conseguiram ter acesso ao texto integral.

O processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 1.

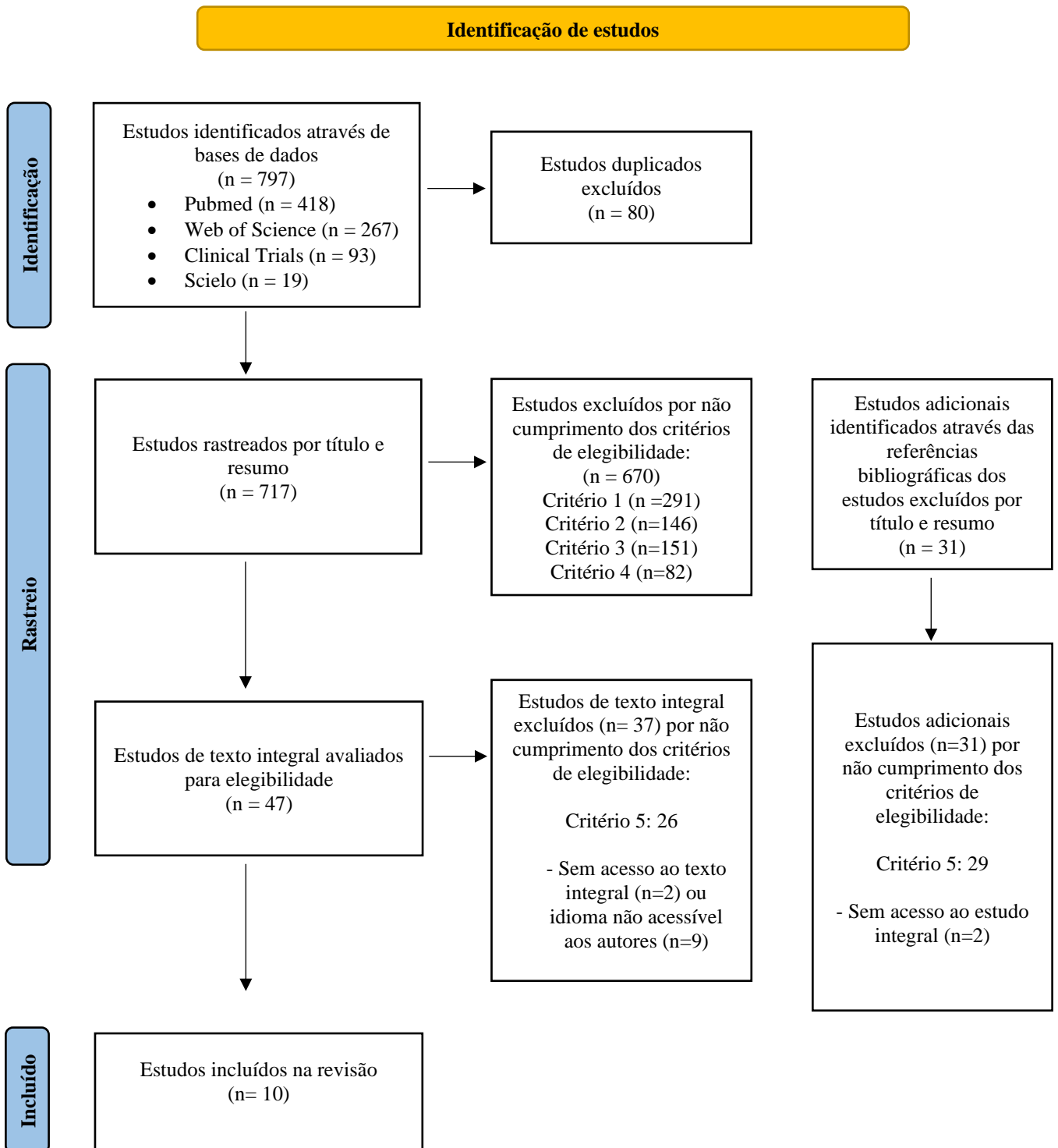


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção e inclusão dos estudos na revisão sistemática

Após a pesquisa nas bases de dados e da análise da bibliografia adicional, um total de 10 artigos foram considerados elegíveis para inclusão e foram objeto de extração de dados (Tabela 1). Foram incluídos 6 estudos de intervenção controlada (Ahadi *et al.*, 2021, Lesser *et al.*, 2012, Arslan and Ozdemir, 2015, Pereira *et al.*, 2020, Konmun *et al.*, 2017), 1 estudo observacional (Liew *et al.*, 2019) e 3 estudos antes e depois (Bougnoux *et al.*, 2009, Perez *et al.*, 2010, Rubio *et al.*, 1998).

Tabela 1: Extração dos dados dos estudos clínicos incluídos.

Referência	Tipo de Estudo	Participantes (n)		Quimioterapia			Produto Fitoterápico / Suplemento Alimentar			Interações	Qualidade global do estudo
		Grupo intervenção	Grupo controlo	Regime	Dose	Duração Tratamento	Nome	Dose	Duração		
Ahadi <i>et al.</i> , 2021	RCT	30	28	CEF (ciclofosfamida / epirrubicina / 5- fluorouracil)	NR	NR	Xarope <i>Jollab</i>	10 mL	3 x dia 4 semanas	Dois doentes do grupo de intervenção apresentaram ligeira irritação da faringe. Não foram observados efeitos secundários graves ou severos.	Boa
Lesser <i>et al.</i> , 2012	RCT	122	114	Antraciclina	NR	NR	CoQ10 + Vitamina E	100 mg	3 x dia 24semanas	Suplementação com CoQ10 desprovida de toxicidade e considerada segura.	Baixa
Arslan and Ozdemir, 2015	RCT	30	30	Ciclofosfamida Doxorrubicina 5-Fluorouracil	NR	NR	Gengibre	500 mg	2 x dia 3 primeiros dias de cada ciclo	Não foi atribuído ou registado qualquer efeito adverso ao gengibre.	Baixa

Eventos adversos e interações entre agentes antineoplásicos e fitoterapia / suplementos alimentares no tratamento do cancro da mama: revisão sistemática

Referência	Tipo de Estudo	Participantes (n)		Quimioterapia			Produto Fitoterápico / Suplemento Alimentar			Interações	Qualidade global do estudo
		Grupo intervenção	Grupo controlo	Regime	Dose	Duração Tratamento	Nome	Dose	Duração		
Pereira <i>et al.</i> , 2020	RCT	20 + 20	20	NR	NR	NR	Óleo Babaçu Óleo de coco	10 mL	2 x dia 12 semanas	Efeitos adversos mais reportados após suplementação com óleo de babassu foram náusea, vômitos e diarreia. O suplemento óleo de babassu foi bem tolerado pelos doentes.	Baixa
Konmun <i>et al.</i> , 2017	RCT	40	41	NR	NR	NR	6-gingerol	5 mg	2 x dia 12 semanas	A dose contínua de 6-gingerol foi considerada segura e bem tolerada, não apresentando toxicidade.	Baixa
Biswal <i>et al.</i> , 2013	Estudo clínico não randomizado	50	50	CEF (ciclofosfamida / epirrubicina / 5-fluorouracil) ou Taxotere (Docetaxel) Adriamicina Ciclofosfamida	500/70/1500 mg/m ² ou 75/50/500 mg/m ²	1 ciclo 3 semanas	<i>Withania Somnifera</i>	2 g	8 / 8h Durante o período de tratamento	Sem perda de eficácia da quimioterapia durante o tratamento. A <i>Withania Somnifera</i> mostrou ser uma planta segura aquando da quimioterapia.	Baixa

Eventos adversos e interações entre agentes antineoplásicos e fitoterapia / suplementos alimentares no tratamento do cancro da mama: revisão sistemática

Referência	Tipo de Estudo	Participantes (n)		Quimioterapia			Produto Fitoterápico / Suplemento Alimentar			Interações	Qualidade global do estudo
		Grupo intervenção	Grupo controlo	Regime	Dose	Duração Tratamento	Nome	Dose	Duração		
Liew <i>et al.</i> , 2019	Estudo clínico não randomizado	18	18	CEF (ciclofosfamida / epirrubicina / 5-fluorouracil)	NR	NR	Chinese Herbal Medicine (CHM)	2 g	NR	Não foram relatados qualquer efeito adversos produzidos pela CHM.	Baixa
Bougnoux <i>et al.</i> , 2009	Estudo antes e depois sem grupo controlo Fase II	25	-	CEF	NR	NR	Ácido docosa-hexaenóico (DHA)	1,8 mg	1 x dia Começar 7-10 dias antes da quimioterapia e até 5 meses de quimioterapia	A suplementação com DHA foi bem tolerada e nenhum evento adverso foi relacionado com o seu uso durante a quimioterapia. .	Razoável
Perez <i>et al.</i> , 2010	Estudo antes e depois sem grupo controlo Fase 1B Estudos de escalamento de dose	27 (divididos em 4 braços)	---	NR	NR	NR	<i>Scutellaria barbata</i> (BZL101)	De 10 g/dia até 40g /dia	35 dias	10 doentes apresentaram 12 reações adversas severas, e destas, uma foi relacionada com o suplemento BZL101 que o investigador descreveu como dor de costelas secundária ao vômito.	Baixa

Eventos adversos e interações entre agentes antineoplásicos e fitoterapia / suplementos alimentares no tratamento do cancro da mama: revisão sistemática

Referência	Tipo de Estudo	Participantes (n)		Quimioterapia			Produto Fitoterápico / Suplemento Alimentar			Interações (Outcome)	Qualidade do estudo
		Grupo intervenção	Grupo controlo	Regime	Dose	Duração Tratamento	Nome	Dose	Duração		
(Rubio et al., 1998)	Estudo antes e depois sem grupo controlo	9	-	Metotrexato (MTX)	40mg/m ² 60mg/m ² 80mg/m ² 100mg/m ²	Ciclos de 3 semanas	Glutamina (GLN)	0,5 g/kg	4 dias antes da quimioterapia até 7 dias após o término da quimioterapia	Nenhuma toxicidade relacionada com a GLN foi detetada quando usada concomitantemente com o tratamento quimioterápico.	Baixa

RCT – Randomized Controlled Trial; CEF – ciclofosfamida/epirrubicina/5-fluorouracil; NR – Não reportado; CHM – chinese herbal medicine; MTX – metotrexato; GLN – glutamina

Características e resultados dos estudos

No estudo efetuado por Ahadi *et al.*, o objetivo principal foi determinar a eficácia do xarope *Jollab* à base de mel, açafraão e açúcar, na prevenção da pancitopenia em mulheres em tratamento quimioterápico no cancro da mama. Foram administrados 10 mL de xarope, divididos em três tomas diárias, durante o tratamento quimioterápico, concomitantemente com o regime terapêutico de ciclofosfamida/epirrubicina/5-fluorouracil. Os principais parâmetros avaliados neste estudo foram as alterações a nível da hemoglobina, a contagem total de leucócitos e plaquetas. Um parâmetro secundário neste estudo tinha como objetivo avaliar a presença de efeitos adversos durante o estudo (Ahadi *et al.*, 2021).

O objetivo do estudo efetuado por Lesser *et al.* foi determinar, através de autorrelatos de sintomas, se a suplementação oral com CoQ10 em doentes com cancro da mama recentemente diagnosticados se tinha influência na fadiga, depressão e qualidade de vida dos mesmos. Neste estudo, aos doentes submetidos ao regime quimioterápico à base de antraciclinas foi administrado um total de 300 mg diárias de CoQ10 durante 24 semanas do tratamento. Um outro parâmetro deste estudo foi a avaliação da toxicidade, tolerabilidade e segurança da CoQ10 e os níveis plasmáticos de CoQ10 e vitamina E. Os resultados demonstraram que o uso de suplementação com CoQ10 levou a um aumento dos seus níveis plasmáticos, mas não resultou numa melhoria da fadiga autorrelatada ou na qualidade de vida até ao fim do tratamento e não foram reportados eventos adversos no estudo (Lesser *et al.*, 2012).

Arslan *et al.* (2015) e Konmun *et al.* (2017) elaboraram estudos envolvendo o gengibre e o 6-gingerol, respetivamente, para analisar o efeito na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (CINV, do inglês *chemotherapy-induced nausea and vomiting*). Arslan e Ozdemir elaboraram um estudo experimental para avaliar o efeito da suplementação com 1g diário de gengibre em pó na náusea e vômito em mulheres com cancro da mama submetidas a um regime quimioterápico com ciclofosfamida/doxorubicina/5-fluorouracil. Neste estudo foram avaliados a gravidade da náusea e o número de episódios de vômito nos primeiros cinco dias do ciclo de quimioterapia e concluiu-se que esses parâmetros foram significativamente mais baixos no grupo de intervenção que no grupo controlo. A segurança, tolerabilidade e qualquer

reporte dos doentes para possíveis reações adversas ao suplemento em causa também foram avaliados (Arslan and Ozdemir, 2015). Konmun *et al.* investigaram o efeito do composto natural fitoquímico do gengibre, o 6-gingerol, em doentes com tumores sólidos a receber tratamento quimioterápico moderado a altamente emetogénico. A dose diária do composto 6-gingerol administrada foi de 10 mg concomitantemente com a quimioterapia. Neste estudo avaliou-se a resposta completa dos doentes quanto à eficácia do suplemento como efeito antiemético e a qualidade de vida. O estudo demonstrou que em fases agudas e tardias de CINIV, o composto fitoquímico 6-gingerol reduziu significativamente a taxa de recorrência de episódios eméticos. A segurança e tolerância foram também avaliadas e todos os doentes foram monitorizados continuamente ao longo do estudo relativamente a eventos adversos (Konmun *et al.*, 2017).

Em 2020, Pereira *et al.* investigaram os efeitos da suplementação dos óleos de babaçu e coco em doentes com cancro da mama durante os tratamentos oncológicos, incluindo quimioterapia, com o objetivo de avaliar a sua eficácia na redução da fadiga e inflamação. Foram administrados 10 mL de óleo de babaçu e/ou óleo de coco durante o tratamento e os resultados demonstraram que apenas o óleo de babassu possui um efeito anti-inflamatório e imunomodulador em doentes com cancro da mama, o que contribui para uma redução do nível da fadiga. Ao longo do estudo, os eventos adversos da suplementação foram registados e avaliados. Além do objetivo primário do estudo, foram também estudados resultados como a qualidade de vida, depressão, avaliação imunológica da saliva e os efeitos adversos da suplementação (Pereira *et al.*, 2020).

Biswal *et al.* avaliaram os efeitos da *Withania somnifera* sobre a fadiga induzida pela quimioterapia e a qualidade de vida dos doentes com cancro da mama. Durante o tratamento quimioterápico com ciclofosfamida/epirrubicina/5-fluorouracil (500/70/1500 mg/m²) e/ou docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida (70/50/500 mg/m²) foi administrado aos doentes 2 g de *Withania somnifera* distribuídas em três tomas durante o dia. O principal objetivo deste estudo foi a avaliação da eficácia da *Withania somnifera* na fadiga e, simultaneamente, a avaliação da segurança e tolerabilidade do uso da planta aquando o tratamento quimioterápico (Biswal *et al.*, 2013).

Liew *et al.* realizaram um estudo em que o objetivo foi avaliar a qualidade da vida dos doentes com cancro da mama que utilizam ou não plantas medicinais chinesas (CHM, do inglês, *Chinese Herbal Medicine*) durante a quimioterapia. Num total de 81 CHM (Tabela 6) utilizadas durante o estudo, uma combinação de grânulos concentrados de plantas medicinais em saquetas de 2 g foram administrados aos doentes que se encontravam a realizar o regime CEF durante a quimioterapia. A tolerabilidade foi avaliada e os registos de efeitos adversos da CHM foram registados (Liew *et al.*, 2019).

Bougnoux *et al.* investigaram a melhoria nos resultados apresentados pela quimioterapia no cancro da mama metastático através do uso de ácido docosa-hexaenóico (DHA, do inglês *docosahexaenoic acid*). Aos doentes foi administrado 1,8 mg de DHA diários com início 7 a 10 dias antes do regime quimioterápico à base de antraciclinas, até um período de 5 meses do mesmo tratamento. Os autores avaliaram a eficácia e a segurança na administração oral de DHA. Adicionalmente, outros parâmetros, como a progressão do tumor e a sobrevivência geral, foram avaliados. Os doentes foram monitorizados e uma avaliação da segurança e toxicidade foi realizada durante o estudo para registar eventuais efeitos adversos associados quer à suplementação quer ao regime quimioterápico (Bougnoux *et al.*, 2009).

Num outro estudo, Perez *et al.* determinaram a segurança e dose máxima tolerada do suplemento oral BZL101, um extrato da planta *Scutellaria barbata*, em doentes com cancro da mama metastático submetidos a tratamento quimioterápico. Os doentes foram divididos em 4 grupos com diferentes doses escalonadas de BZL101 que variaram entre 10 mg a 40 mg diários. Os principais aspetos a serem avaliados pelo estudo foram a dose máxima tolerada de BZL101 e toxicidade associada ao tratamento. A eficácia do tratamento foi também avaliada neste estudo (Perez *et al.*, 2010).

Rubio *et al.* investigaram o efeito da suplementação com glutamina na eficácia e toxicidade quando associado ao tratamento com o agente antineoplásico metotrexato. Este estudo foi primariamente subdividido em duas partes: estudos em animais e estudos em humanos. Os indivíduos foram submetidos a um regime quimioterápico com metotrexato (MTX) com doses escalonadas entre 40 a 100 mg/m² e, com início 4 dias antes da quimioterapia e até 7 dias o término da mesma, foi administrado 0,5 g/kg de

glutamina (GLN). Neste estudo, foram avaliados os parâmetros da eficácia e toxicidade da GLN quando administrada concomitantemente com o MTX (Rubio *et al.*, 1998).

IV. Discussão

Esta revisão sistemática de literatura incluiu 10 estudos que visavam avaliar eventos adversos na suplementação de fitoterapia / suplementos alimentares aquando do tratamento com agentes antineoplásicos no cancro da mama. Atendendo à literatura publicada, é importante realçar que não existe nenhuma revisão sistemática que apresente evidências científicas das interações em termos de segurança, tolerância e alterações dos perfis farmacocinéticos da associação entre agentes antineoplásicos e produtos fitoterápicos / suplementos alimentares em doentes com cancro da mama.

Os estudos incluídos apresentam uma heterogeneidade quanto ao tipo de suplementação utilizado em associação com a quimioterapia, aos regimes quimioterápicos e ao tipo de estudo desenvolvido. A maioria dos estudos apresentou um nível baixo de qualidade global na sua avaliação. Contudo, as questões metodológicas podem não ter uma influência tão significativa na frequência de eventos adversos como terão na avaliação da eficácia, uma vez que a maior parte dos critérios de avaliação utilizados nos estudos clínicos incluídos relacionam-se com a avaliação da eficácia da quimioterapia e não foram propriamente desenhados para evidenciar as interações da combinação entre agentes antineoplásicos e produtos fitoterápicos / suplementos alimentares.

No estudo que apresenta boa qualidade Ahadi *et al.* (2021), a avaliação do uso de xarope *Jollab* demonstrou que dois doentes reportaram efeitos adversos ligeiros, os quais descreveram uma ligeira irritação da faringe, contudo não foram observados ou registados efeitos adversos graves ou severos impeditivos de continuação do estudo até ao seu desfecho. Os níveis de hemoglobina e a contagem de plaquetas sofreram diferenças significativas, com uma tendência descendente e ascendente, respetivamente. Uma limitação do presente estudo que demonstra a ineficácia do xarope *Jollab* foi a não avaliação e controlo das dietas dos doentes durante o estudo, bem como, o curto período de tratamento e a quantidade de 10 mL de xarope utilizada.

A suplementação com CoQ10, no estudo de intervenção controlado de baixa qualidade desenvolvido por Lesser *et al.* (2012), foi desprovida de toxicidade, sem registo de reações adversas, e a sua utilização foi considerada segura. Uma limitação do estudo foi a não conclusão de um número elevado de doentes antes do estudo estar finalizado. Outra limitação foi o facto do abandono de um número significativo de doentes antes da

avaliação à semana 24, correspondentes à última avaliação e, conseqüentemente, o finalizar do estudo.

O gengibre e o fitoquímico 6-gingerol foram analisados nos estudos de intervenção controlada de baixa qualidade conduzidos por Arslan *et al.* (2015) e Konmun *et al.* (2017), respetivamente. Segundo o estudo Arslan *et al.* (2015), ao gengibre administrado oralmente aquando da quimioterapia, não lhe foi atribuído ou registado qualquer efeito adverso e este foi bem tolerado e seguro durante a realização deste estudo clínico, demonstrando uma redução da severidade da quimioterapia induzida por agentes antineoplásicos à base de antraciclina. No estudo de Konmun *et al.* (2017), o fitoquímico 6-gingerol foi avaliado e os resultados demonstraram que a toma de 6-gingerol foi seguro e bem tolerado, não apresentando nenhuma toxicidade ou evento adverso relacionado com o seu uso durante a quimioterapia em doentes com cancro da mama. Além disso, afirmam que o grupo que recebeu o suplemento manteve a sua qualidade de vida comparativamente com o grupo controlo que demonstrou ser significativamente diferente depois do terceiro ciclo de quimioterapia. A falta de estudos farmacocinéticos de 6-gingerol constitui uma limitação deste estudo, devendo ser estudada num futuro estudo.

A suplementação com óleo de babaçu, segundo o estudo de intervenção controlada de baixa qualidade efetuado por Pereira *et al.* (2020), foi acompanhada com efeitos adversos, tais como, náusea, vómitos e diarreia, que não mostraram grande relevância em termos comparativos entre grupos, pelo que concluíram que o uso de suplementação foi bem tolerado pelos doentes. Uma limitação deste estudo passa pelo não acesso a avaliação dos doentes antes da quimioterapia e, conseqüentemente, uma relação causa-efeito entre quimioterapia e os efeitos do óleo de babaçu é questionável. Adicionalmente, a incapacidade de divisão dos doentes e subgrupos de acordo com o seu tratamento limita o poder e generalização dos resultados.

Apesar da sua baixa qualidade, o estudo Biswal *et al.* (2013) é o único estudo, dos resultados obtidos, que tem como objetivo avaliar de forma direta o uso do suplemento *Withania Somnifera* e a sua interação com o tratamento antineoplásico dos doentes com cancro da mama aquando da quimioterapia, bem como a fadiga e qualidade de vida dos mesmos durante o tratamento. Os autores relatam que o uso de *Withania Somnifera* não interfere na eficácia do tratamento quimioterápico utilizado (CEF e/ou

docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida) e que a utilização da mesma mostrou ser segura aquando do tratamento de doentes com cancro da mama. Uma limitação deste estudo prende-se com o tamanho limitado da amostra ($n = 100$), pelo que a interpretação é questionável, sendo necessário um estudo maior para análise mais completa.

Entre os estudos avaliados nesta revisão, o único estudo observacional, que apresenta baixa qualidade, é o de Liew *et al.* (2019). Este estudo demonstrou que o uso de 81 tipos de CHM concomitantemente com o tratamento quimioterápico não teve nenhum relato de qualquer efeito adverso. Contudo, deve ser considerado o enviesamento devido às impressões positivas entre os intervenientes do estudo e às dificuldades na avaliação dos efeitos adversos, que requerem formação e experiência profissional. Uma das limitações deste estudo é a não standardização do lote das plantas medicinais e, por consequente, a sua concentração de ingredientes ativos é desconhecida. Outra limitação é os autorrelatos dos doentes que podem ser influenciáveis devido à sua atitude e perceção em relação ao tratamento.

Os resultados obtidos no estudo antes e depois sem controlo de qualidade razoável efetuado por Bougnoux *et al.* (2009) permitiram concluir que a adição de DHA ao tratamento quimioterápico é desprovida de efeitos secundários adversos e pode melhorar o tratamento em doentes com cancro da mama metastático. Este estudo tem como ponto forte a população homogénea envolvida, recebendo o mesmo tratamento e sendo avaliados pelo mesmo médico num curto período de tempo. Contudo, o número de doentes envolvidos foi reduzido ($n = 25$). Uma limitação deste estudo é a não existência de um grupo controlo que não permite uma avaliação do nível plasmático de DHA entre as populações.

Segundo o estudo de Perez *et al.* (2010), o único estudo nesta revisão que relaciona de forma direta uma reação adversa provocada por um suplemento, BZL101, associado ao tratamento quimioterápico em doentes com cancro da mama metastático. Neste estudo, dez dos doentes apresentaram 12 reações adversas severas, e, destas, uma foi relacionada diretamente com o suplemento BZL101 que o investigador descreveu como espasmo associado ao vómito. Os autores concluíram que a administração oral de BZL101 é segura e bem tolerada demonstrando evidências clínicas da sua atividade anticancerígena em mulheres recebendo tratamento antineoplásico para o cancro da mama.

No estudo de Rubio *et al.* (1998), estes demonstraram que a suplementação oral com glutamina não demonstrou nenhuma toxicidade quando usado concomitantemente com o tratamento crescente de doses de metotrexato. Este estudo sugere que a suplementação com glutamina é segura e aumenta a retenção do metotrexato a nível tumoral, o que permite a este suplemento aumentar a janela terapêutica no tratamento. Os estudos sem grupos controlo de Perez *et al.* (2010) e Rubio *et al.* (1998) apresentam uma qualidade baixa e uma limitação presente em ambos os estudos é a reduzida amostra o que torna os resultados obtidos no estudo questionáveis.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Uma das limitações baseia-se no facto de existirem poucos estudos controlados que avaliem os eventos adversos resultantes do uso de suplementos alimentares e fitoterápicos concomitantemente com os agentes antineoplásicos como principal resultado, o que reduz a força da evidência científica dos resultados da pesquisa. Outras limitações incluem o tamanho das amostras dos estudos individuais foi reduzido, condicionando os resultados desses mesmos estudos e, indiretamente, limita a qualidade das conclusões da atual pesquisa; a heterogeneidade entre os tipos de estudos incluídos não permitiu realizar uma análise quantitativa, apenas uma análise qualitativa; o facto de alguns estudos não serem controlados pode ter contribuído para o risco de viés aumentado nos resultados e os estudos incluídos não apresentaram um nível de evidência elevado. Adicionalmente, importante referir eventuais viés de publicação que resultam da existência de estudos (n = 11) que não foram incluídos pelo não acesso ao texto integral (n=2) e/ou o idioma não ser acessível aos autores (n=9).

Embora se tenha feito todos os esforços para utilizar pesquisas criteriosas nas bases de dados e uma metodologia sistemática, tal como em qualquer revisão da literatura, os resultados podem ter sido limitados pela escolha dos termos e estratégia de pesquisa. No entanto, a falta de qualidade metodológica apresenta pouca relevância visto que o objetivo do trabalho é a avaliação dos eventos adversos entre agentes antineoplásicos e produtos fitoterápicos / suplementos alimentares e não a avaliação da eficácia dos mesmos. Assim, os estudos foram analisados em termos de segurança, tolerância e alterações do perfil farmacocinético, nos quais não se encontrou nenhum que avaliassem este último parâmetro.

V. Conclusão

Até à data desta revisão, tanto quanto é do conhecimento dos autores é a primeira revisão sistemática que aborda a temática de eventos adversos entre produtos fitoterápicos / suplementos alimentares no tratamento antineoplásico do cancro da mama.

Em conclusão, poucos estudos publicados avaliaram eventos adversos da suplementação em associação com a quimioterapia no cancro da mama, e ainda menos estudos avaliaram diretamente os eventos adversos como primeiro ou principal resultado dos mesmos. Apesar da existência de evidências na relação positiva de suplementação na eficácia dos agentes antineoplásicos, é importante salientar que esta suplementação deve ser controlada e avaliada.

Assim, os resultados e as limitações presentes nesta revisão sistemática sugerem o desenvolvimento e implementação de estudos clínicos com melhor qualidade metodológica que permitam avaliar os eventos adversos resultantes da associação entre fitoterapia / suplementos alimentares e o tratamento quimioterápico. Para isso, novos estudos randomizados e com amostras de maiores dimensões devem ser desenvolvidos futuramente para permitir obter maior robustez e evidências mais fidedignas, aumentando o conhecimento sobre a temática em questão.

VI. Bibliografia

- Ahadi, B.;Pasalar, M.;Mirzaei, H. R., *et al.* (2021). Impact of Jollab on Blood Parameters in Patients with Breast Cancer Undergoing Chemotherapy: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Galen Medical Journal*, 10.
- Amin, M. B.;Greene, F. L.;Edge, S. B., *et al.* (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93-99.
- Arslan, M. and Ozdemir, L. (2015). Oral intake of ginger for chemotherapy-induced nausea and vomiting among women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs*, 19(5), E92-97.
- Aslam, M. S.;Naveed, S.;Ahmed, A., *et al.* (2014). Side Effects of Chemotherapy in Cancer Patients and Evaluation of Patients Opinion about Starvation Based Differential Chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy*, 05(08), 817-822.
- Biswal, B. M.;Sulaiman, S. A.;Ismail, H. C., *et al.* (2013). Effect of Withania somnifera (Ashwagandha) on the Development of Chemotherapy-Induced Fatigue and Quality of Life in Breast Cancer Patients. *Integrative Cancer Therapies*, 12(4), 312-322.
- Bougnoux, P.;Hajjaji, N.;Ferrasson, M. N., *et al.* (2009). Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *British Journal of Cancer*, 101(12), 1978-1985.
- Bray, F.;Ferlay, J.;Soerjomataram, I., *et al.* (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424.
- Cardoso, F.;Kyriakides, S.;Ohno, S., *et al.* (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194-1220.
- Cheng, C. W.;Fan, W.;Ko, S. G., *et al.* (2010). Evidence-based management of herb-drug interaction in cancer chemotherapy. *Explore (NY)*, 6(5), 324-329.
- DGAV. 2021. *Direção Geral de Alimentação e Veterinária* [Online]. Available: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/> [Accessed 12 Setembro].
- Elston, C. W. and Ellis, I. O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19(5), 403-410.
- Feng, Y.;Spezia, M.;Huang, S., *et al.* (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & diseases*, 5(2), 77-106.
- Fisusi, F. A. and Akala, E. O. (2019). Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol*, 7(1), 3-23.
- Greenlee, H.;Kwan, M. L.;Ergas, I. J., *et al.* (2014). Changes in vitamin and mineral supplement use after breast cancer diagnosis in the Pathways Study: a prospective cohort study. *Bmc Cancer*, 14(1), 382.
- Harvie, M. (2014). Nutritional Supplements and Cancer: Potential Benefits and Proven Harms. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 34(34), e478-e486.

- Hassan, M. S.;Ansari, J.;Spooner, D., *et al.* (2010). Chemotherapy for breast cancer (Review). *Oncol Rep*, 24(5), 1121-1131.
- INFARMED, I. P. 2021. *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P* [Online]. Available: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia [Accessed Setembro 2021].
- Konmun, J.;Danwilai, K.;Ngamphaiboon, N., *et al.* (2017). A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. *Medical Oncology*, 34(4).
- Kraus, J. A.;Dabbs, D. J.;Beriwal, S., *et al.* (2012). Semi-quantitative immunohistochemical assay versus oncotype DX® qRT-PCR assay for estrogen and progesterone receptors: an independent quality assurance study. *Modern Pathology*, 25(6), 869-876.
- Lesser, G. J.;Case, D.;Stark, N., *et al.* (2012). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Coenzyme Q10 to Relieve Self-Reported Treatment-Related Fatigue in Newly Diagnosed Patients with Breast Cancer. *The Journal of Supportive Oncology*.
- Liew, A. C. I.;Peh, K.-K.;Tan, B. S., *et al.* (2019). Evaluation of chemotherapy-induced toxicity and health-related quality of life amongst early-stage breast cancer patients receiving Chinese herbal medicine in Malaysia. *Supportive Care in Cancer*, 27(12), 4515-4524.
- Moher, D.;Liberati, A.;Tetzlaff, J., *et al.* (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*, 151(4), 264-269, w264.
- NIH. 2021. *National Heart, Lung and Blood Institute* [Online]. Available: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> [Accessed 24 Julho 2021].
- Nounou, M. I.;Elamrawy, F.;Ahmed, N., *et al.* (2015). Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 9s2BCBCR.S29420.
- Pereira, P.;Reis, A. D.;Silva, S. D. S., *et al.* (2020). Supplementation with babassu oil reduces fatigue and inflammation in breast cancer patients: A pilot randomized clinical trial. *Journal of Functional Foods*, 73.
- Perez, A. T.;Arun, B.;Tripathy, D., *et al.* (2010). A phase 1B dose escalation trial of *Scutellaria barbata* (BZL101) for patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 120(1), 111-118.
- Pinto, D.;Gouveia, P. and Cardoso, M. 2017. 100 perguntas chave no cancro da mama – Capítulo 3: Tratamento cirúrgico do cancro da mama.p.Capítulo 3: Tratamento cirúrgico do cancro da mama.
- Posadzki, P.;Watson, L. and Ernst, E. (2013). Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol*, 75(3), 603-618.
- Rubio, I. T.;Cao, Y.;Hutchins, L. F., *et al.* (1998). Effect of glutamine on methotrexate efficacy and toxicity. *Ann Surg*, 227(5), 772-778; discussion 778-780.
- Sotiriou, C.;Wirapati, P.;Loi, S., *et al.* (2006). Gene Expression Profiling in Breast Cancer: Understanding the Molecular Basis of Histologic Grade To Improve Prognosis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 98(4), 262-272.

- Tan, P. H.;Ellis, I.;Allison, K., *et al.* (2020). The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*, 77(2), 181-185.
- Tascilar, M.;De Jong, F. A.;Verweij, J., *et al.* (2006). Complementary and Alternative Medicine During Cancer Treatment: Beyond Innocence. *The Oncologist*, 11(7), 732-741.
- Vuong, D.;Simpson, P. T.;Green, B., *et al.* (2014). Molecular classification of breast cancer. *Virchows Archiv*, 465(1), 1-14.

ANEXOS

Tabela 2: Estratégia de pesquisa nas diferentes bases de dados.

Base de dados	Estratégia de pesquisa
PUBMED	(breast) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*) AND (chemotherap* OR antineoplastic*) AND (phytotherap* OR supplement OR herbal* OR plant medicinal) AND (clinical) NOT (animal OR in vitro OR culture)
WEB OF SCIENCE	(breast) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*) AND (chemotherap* OR antineoplastic*) AND (phytotherap* OR supplement OR herbal* OR plant medicinal*) AND (clinical) NOT (animal OR in vitro OR culture)
CLINICAL TRIALS	<p style="text-align: center;">Condition or disease: breast cancer</p> <p>Other terms: (chemotherapy OR antineoplastic) AND (phytotherapy OR supplement OR herbal OR plant medicinal)</p>
SCIELO	(breast) AND (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour*) AND (chemotherap* OR antineoplastic*) NOT (animal OR in vitro OR culture)

Tabela 3: Avaliação da qualidade dos estudos com intervenção controlada.

Critério	Artigo										
	Lesser		Arslan and Ozdemir		Ahadi		Pereira		Konmun		Biswal
1. O estudo foi descrito como randomizado, um ensaio randomizado, um ensaio clínico randomizado ou um RCT?	Sim										-
	Não	-		-		-		-		-	
	Outro (CD,NR,NA)	-		-		-		-		-	-
2. O método de randomização foi adequado (ou seja, uso de atribuição gerada aleatoriamente)?	Sim			-						-	-
	Não	-				-		-		-	-
	Outro (CD,NR,NA)	-		-		-		-	NR		NA
3. A atribuição do tratamento foi ocultada (de forma que as atribuições não pudessem ser previstas)?	Sim			-						-	-
	Não	-				-		-		-	
	Outro (CD,NR,NA)	-		-		-		-	NR		-
4. A atribuição do grupo de tratamento foi ocultada aos participantes e investigadores do estudo?	Sim			-						-	-
	Não	-				-		-		-	
	Outro (CD,NR,NA)	-		-		-		-		-	-

5. As atribuições de grupo dos participantes foram ocultadas dos avaliadores dos resultados?	Sim	-	-									
	Não	-	-									
	Outro (CD,NR,NA)	NR	NR						NR			
6. Os grupos eram semelhantes no início do estudo em características importantes que poderiam afetar os resultados (por exemplo, dados demográficos, fatores de risco, comorbilidades)?	Sim											
	Não	-	-									
	Outro (CD,NR,NA)	-	-									
7. A taxa geral de abandono foi de 20% ou menos?	Sim	-										
	Não											
	Outro (CD,NR,NA)	-	-									
8. A taxa de abandono diferencial (entre os grupos de tratamento) no ponto final foi de 15 pontos percentuais ou menos?	Sim											
	Não	-	-									
	Outro (CD,NR,NA)	-	-									
9. Houve elevada taxa de adesão aos protocolos de intervenção para cada grupo de tratamento?	Sim											
	Não	-	-									
	Outro (CD,NR,NA)	-	-					NR				
10. Foram evitadas outras intervenções ou foram semelhantes nos grupos (por exemplo, tratamentos de fundo semelhantes)?	Sim											
	Não	-	-									
	Outro	-	-									

	(CD,NR,NA)											
11. Os resultados foram avaliados por meio de medidas válidas e confiáveis, implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?	Sim											
	Não	-		-		-		-		-		-
	Outro (CD,NR,NA)	-		-		-		-		-		-
12. Os autores relataram que o tamanho da amostra era grande o suficiente para ser capaz de detetar uma diferença no resultado principal entre os grupos com pelo menos 80% de poder?	Sim					-						-
	Não	-		-						-		
	Outro (CD,NR,NA)	-		-		-		-		-		-
13. Os resultados relatados ou a análise de subgrupos foram pré-especificados (ou seja, identificados antes da realização das análises)?	Sim											-
	Não	-		-		-		-		-		-
	Outro (CD,NR,NA)	-		-		-		-		-		NA
14. Os resultados foram avaliados de acordo com uma análise de intenção de tratar?	Sim									-		
	Não	-		-		-		-				-
	Outro (CD,NR,NA)	-		-		-		-		-		-

RCT- Randomized Controlled Trial; CD – Não determinado; NA- não aplicável; NR- não reportado

Tabela 4: Avaliação da qualidade dos estudos observacionais de coorte e estudos transversais

Critério	Artigo	
		Liew
1. A questão da pesquisa ou objetivo neste artigo foi claramente descrita?	Sim	
	Não	-
	Outro (CD,NR,NA)	-
2. A população do estudo foi claramente especificada e definida?	Sim	
	Não	-
	Outro (CD,NR,NA)	-
3. A taxa de participação das pessoas elegíveis era de pelo menos 50%?	Sim	-
	Não	-
	Outro (CD,NR,NA)	NR
4. Todos os sujeitos foram selecionados ou recrutados na mesma população ou em populações semelhantes (incluindo o mesmo período de tempo)? Os critérios de inclusão e exclusão para estar no estudo foram pré-especificados e aplicados uniformemente a todos os participantes?	Sim	
	Não	-
	Outro (CD,NR,NA)	-
	Sim	

5. Foi fornecida uma justificação para o tamanho da amostra, descrição do poder ou estimativas de variação e efeito?	Não	-	
	Outro (CD,NR,NA)	-	
6. Para a análise deste estudo, a exposição de interesse foi avaliada antes da avaliação dos resultados?	Sim		
	Não	-	
	Outro (CD,NR,NA)	-	
7. O prazo de tempo foi suficiente para se verificar possíveis associações entre a exposição e os resultados?	Sim		
	Não	-	
	Outro (CD,NR,NA)	-	
8. Para exposições que podem variar em quantidade ou nível, o estudo examinou diferentes níveis de exposição em relação ao resultado (por exemplo, categorias de exposição ou exposição medida como variável contínua)?	Sim	-	
	Não	-	
	Outro (CD,NR,NA)	NA	
9. As medidas de exposição (variáveis independentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?	Sim	-	
	Não		
	Outro (CD,NR,NA)	-	
10. As exposições foram avaliadas mais de uma vez ao longo do tempo?	Sim		
	Não	-	
	Outro (CD,NR,NA)	-	

11. As medidas de resultado (variáveis independentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?	Sim		
	Não	-	
	Outro (CD,NR,NA)	-	
12. O estado de exposição dos participantes foi ocultado aos avaliadores dos resultados?	Sim	-	
	Não		
	Outro (CD,NR,NA)	-	
13. A perda de acompanhamento após o início do estudo foi de 20% ou menos?	Sim		
	Não	-	
	Outro (CD,NR,NA)	-	
14. As principais variáveis de confundimento foram medidas e ajustadas estatisticamente para seu impacto na relação entre exposições e resultados?	Sim	-	
	Não		
	Outro (CD,NR,NA)	-	

RCT- Randomized Controlled Trial; CD – Não determinado; NA- não aplicável; NR- não reportado

Tabela 5: Avaliação da qualidade dos estudos antes e depois sem grupo controlo

Critério		Artigo				
		Perez		Bougnoux		Rubio
1. A questão ou o objetivo do estudo foram especificados com clareza?	Sim					
	Não	-		-		-
	Outro (CD,NR,NA)	-		-		-
2. Os critérios de elegibilidade utilizados para a seleção da população foram especificados e definidos com clareza?	Sim					
	Não	-		-		-
	Outro (CD,NR,NA)	-		-		-
3. Os participantes representam aqueles que seriam elegíveis na população geral ou clínica de interesse para o estudo?	Sim					
	Não	-		-		-
	Outro (CD,NR,NA)	-		-		-
4. Todos os participantes elegíveis aos critérios pré-especificados foram inscritos no estudo?	Sim					
	Não	-		-		-
	Outro (CD,NR,NA)	-		-		-
5. O tamanho da amostra é grande suficientemente para atribuir confiança nas descobertas do estudo?	Sim	-				-
	Não	-		-		-
	Outro (CD,NR,NA)	NR		-		NR

6. A intervenção do estudo foi descrita com clareza e distribuída de forma consistente pela população do estudo?	Sim	-				
	Não	-				
	Outro (CD,NR,NA)	NA				
7. As medidas dos resultados foram pré-especificadas, definidas com clareza, validez, confiança e aplicadas consistentemente a todos os participantes do estudo?	Sim					
	Não	-				
	Outro (CD,NR,NA)	-				
8. Os investigadores dos resultados foram ocultados da exposição/intervenção efetuada aos participantes?	Sim	-				
	Não					
	Outro (CD,NR,NA)	-				
9. A taxa de desistência relativamente ao número inicial de participantes no estudo foi igual ou inferior a 20%? Essas perdas foram contabilizadas durante a análise?	Sim	-				
	Não	-				
	Outro (CD,NR,NA)	NA				
10. Os métodos estatísticos examinaram as mudanças na avaliação dos resultados antes e depois da intervenção? Foram feitos testes que fornecem valores p para pré-pós alterações?	Sim	-				
	Não	-				
	Outro (CD,NR,NA)	NA				
11. Os resultados de interesse foram avaliados em múltiplos momentos antes e após a intervenção?	Sim					
	Não	-				
	Outro (CD,NR,NA)	-				
12. Se a intervenção foi conduzida ao nível de grupos (p. ex., comunidades hospitalares), a análise estatística teve em conta o uso de dados a nível individual para determinar os efeitos ao nível do grupo?	Sim	-				
	Não	-				
	Outro (CD,NR,NA)	NA				

RCT- Randomized Controlled Trial; CD – Não determinado; NA- não aplicável; NR- não reportado

Tabela 6: Lista de plantas medicinais chinesas utilizadas no estudo

Lista de ervas medicinais chinesas (CHM)
<i>Morinda officinalis; Herba Hedyotis Diffusae; Bombyx Batryticatus; Rhizoma Imperatae; Rhizoma Atractylodis Macrocephalae; Herba Scutellariae Barbatae; Bulbus Fritillariae; Radix Bupleuri; Semen Arecae Praeparata; Pericarpium Citri Reticulatae; Bulbus Fritillariae Cirrhosae; Radix Et Rhizoma Rhei; Radix Salviae Liguliobae; Radix Angelicae Sinensis; Radix Codonopsis Pilosulae; Cortex Lycii Radicis; Cortex Eucommiae; Rhizoma Curcumae; Rhizoma Pinelliae Preparata; Poria; Radix Glycyrrhizae; Fructus Lycii; Fructus Setariae Germinatus; Radix Polygoni Multiflori; Flos Carthami; Rhizoma Polygonati; Rhizoma Coptidis; Radix Astragali; Radix Scutellariae; Caulis Millettiae; Flos Loniceriae; Flos Chrysanthemi; Radix Sophorae Flavescens; Semen Armeniacae Amarum; Fructus Hordei Germinatus; Fructus Ligustri Lucidi; Radix Ginseng; Radix Notoginseng; Fructus Mori; Radix Sophorae Tonkinensis; Rhizoma Dioscoreae; Radix Rehmanniae Praeparata; Semen Ziziphi Spinosae; Radix Pseudostellariae; Fructus Schisandrae; Radix Panacis Quinquefolii; Spica Prunellae; Herba Agrimoniae; Rhizoma Cyperi; Radix Scrophulariae; Herba Leonuri; Semen Coicis; Herba Artemisiae Scopariae; Rhizoma Polygonati Odorati; Rhizoma Alismatis; Rhizoma Anemarrhenae; Fructus Aurantii; Polyporus Umbellatus; Radix Paeoniae Alba; Herba Taraxaci. Rhizoma Bistortae; Radix Paeoniae Rubra; Semen Phaseoli; Radix Dipsaci; Cortex Moutan; Fructus Trichosanthis; Radix Ophiopogonis; Radix Platycodi; Bulbus Allii Macrostemi; Stamen Nelumbinis; Herba Eupatorii; Folium Eriobotryae; Semen Persicae; Semen Cuseutae; Semen Cuseutae; Fructus Amomi; Fructus Corni; Radix Curcumae; Herba Viola; Radix Glehniae; Herba Epimedii; Rhizoma Acori Talarinowii.</i>