



UNIVERSIDADE

FERNANDO PESSOA

WWW.UFP.PT

Sara Regina Fernandes Melo

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

Faculdade de Ciências de Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com  
hormonoterapia: uma revisão sistemática

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com  
hormonoterapia: uma revisão sistemática

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com  
hormonoterapia: uma revisão sistemática

Sara Regina Fernandes Melo

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e  
interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

Faculdade de Ciências de Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com  
hormonoterapia: uma revisão sistemática

Sara Regina Fernandes Melo

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e  
interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

---

Sara Regina Fernandes Melo

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para  
obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

## Sumário

*Background:* Aproximadamente 80% dos cancros da mama em mulheres pré-menopausa são positivos para recetores hormonais de estrogénio (ER – do inglês, *oestrogen receptor*), recetores de progesterona (PgR – do inglês, *progesterone receptor*), revelando-se ser suscetível à terapia endócrina, também designada por hormonoterapia. Os esquemas terapêuticos da hormonoterapia estão associados a regimes posológicos prolongados, geralmente, com períodos entre 5 a 10 anos, e ao aparecimento de efeitos tóxicos que podem condicionar a qualidade de vida e a saúde das doentes. O recurso a metodologias de tratamento alternativas e complementares tem sugerido benefícios na redução dos efeitos induzidos pela terapia hormonal e, por isso, a sua utilização tem sido crescente nos doentes com cancro da mama hormono-sensíveis. Contudo a evidência disponível sobre a segurança da combinação dessas metodologias com hormonoterapia é escassa e limitada, especialmente no que se relaciona com possíveis eventos adversos com produtos fitoterápicos e suplementos alimentares, os quais podem interferir com a farmacocinética dos fármacos.

*Objetivos:* Elaboração de uma revisão sistemática que reúna evidência científica de potenciais eventos adversos associados à combinação entre fitoterapia e suplementos alimentares com a hormonoterapia em doentes com cancro da mama, incluindo segurança, tolerabilidade e interferência na eficácia da mesma.

*Metodologia:* As bases de dados utilizadas para a pesquisa de estudos clínicos foram a Pubmed, Web of Science, Scielo e ClinicalTrials.gov. Foram incluídos estudos clínicos randomizados e não randomizados, estudos de coorte e casos-controlo, estudos observacionais sem grupos de controlo, revisões sistemáticas de estudos clínicos, meta-análises e estudos transversais.

*Resultados:* Da pesquisa efetuada resultaram um total de 302 artigos dos quais 19 artigos cumpriram os critérios de elegibilidade para inclusão. A revisão bibliográfica de alguns artigos excluídos resultou na inclusão de 10 artigos adicionais. No que refere a suplementos alimentares, a vitamina D3 em combinação com o cálcio, ácidos gordos essenciais, óxido de magnésio, *Undaria pinnatifida* (wakame) e vitamina B12 foram suplementos usados simultaneamente com inibidores de aromatase e reportaram uma

boa tolerância e segurança. Sulfato de glucosamina e sulfato de condroitina foram associados a efeitos adversos de grau menor. Em terapia com tamoxifeno, os suplementos alimentares usados foram o diindolilmetano (DIM – do inglês, *diindolylmethane*), óxido de magnésio, vitamina E, suplemento de soja e Yunzhi (*Coriolus versicolor*), sem referência a efeitos adversos significativos. Relativamente a fitoterapia, o extrato de *Cimicifuga racemosa* (ateia, do inglês - *black cohosh*) em combinação com tamoxifeno foi associado a efeitos adversos graves a menores, e a *Camellia sinensis* (chá verde) a efeitos de baixa severidade. Já a *Salvia miltiorrhiza* (danshen) não demonstrou a presença de qualquer efeito adverso. Não se verificaram alterações no perfil farmacocinético dos fármacos inibidores de aromatase na co-administração com vitamina D3 e cálcio. Contudo, a administração de vitamina E, DIM e *Undaria pinnatifida* (wakame) esteve associada a alterações no perfil farmacocinético do tamoxifeno e de seus metabolitos. A administração de chá verde não alterou a farmacocinética do tamoxifeno.

*Discussão:* No decorrer da análise dos resultados, foram encontradas algumas inconsistências, nomeadamente em estudos efetuados sob condições idênticas e que reportaram resultados diferentes, e na avaliação de interações medicamentosas pela avaliação dos parâmetros farmacocinéticos não ter sido efetuada com a melhor qualidade metodológica de forma a evitar risco de viés.

*Conclusão:* A utilização de suplementos alimentares e/ou fitoterapia deve ser controlada, contínua e extensivamente avaliada através da realização de estudos clínicos adicionais.

*Palavras-chave:* Cancro da mama, Hormonoterapia, Fitoterapia, Suplementos alimentares, Interações medicamentosas, Eventos adversos, Inibidores de aromatase, Tamoxifeno

## Abstract

*Background:* Approximately 80% of breast cancers in premenopausal women are positive for hormone receptors for estrogen and progesterone, proving to be susceptible to endocrine therapy, also called hormone therapy. Hormonotherapy therapeutic regimens are associated with prolonged dosage regimens, generally between 5 to 10 years, and the appearance of toxic effects that can affect the patient's quality of life and health. The use of alternative and complementary treatment methodologies has suggested benefits in reducing the effects induced by hormone therapy and, therefore, its use has been increasing in patients with hormone-sensitive breast cancer. However, the available evidence on the safety of combining these methodologies with hormone therapy is scarce and limited, especially with regard to possible adverse events with herbal products and dietary supplements, which can interfere with the pharmacokinetics of drugs.

*Objectives:* Elaboration of a systematic review that gathers scientific evidence of potential adverse events associated with the combination of herbal products and dietary supplements with hormone therapy in breast cancer patients, including safety, tolerability and interference in its efficacy.

*Methodology:* The databases used for the research of clinical studies were Pubmed, Web of Science, Scielo and ClinicalTrials.gov. Randomized controlled clinical studies, cohort and case-control studies, observational studies without control groups, systematic reviews of clinical studies, meta-analyses and cross-sectional studies were included.

*Results:* The search resulted in a total of 302 articles, of which 19 articles met the eligibility criteria for inclusion. The literature review of some excluded articles resulted in the inclusion of 10 additional articles. With regard to food supplements, vitamin D3 in combination with calcium, essential fatty acids, magnesium oxide, *Undaria pinnatifida* (wakame) and vitamin B12 were supplements used simultaneously with aromatase inhibitors and reported good tolerance and safety. Glucosamine sulfate and chondroitin sulfate were associated with minor adverse effects. In tamoxifen therapy, the dietary supplements used were diindolylmethane (DIM), magnesium oxide, vitamin E, soy supplement and Yunzhi (*Coriolus versicolor*), with no reference to significant adverse effects. Regarding herbal medicine, *Cimicifuga racemosa* (black cohosh)

extract in combination with tamoxifen was associated with severe to minor adverse effects, and *Camellia sinensis* (green tea) with low severity effects. *Salvia miltiorrhiza* (danshen) did not demonstrate the presence of any adverse effects. There were no changes in the pharmacokinetic profile of aromatase inhibitor drugs in co-administration with vitamin D3 and calcium. However, the administration of vitamin E, DIM and *Undaria pinnatifida* (wakame) was associated with alterations in the pharmacokinetic profile of tamoxifen and its metabolites. Administration of green tea did not alter the pharmacokinetics of tamoxifen.

*Discussion:* During the analysis of the results, some inconsistencies were found, namely in studies carried out under identical conditions and which reported different results, and in the evaluation of drug interactions by evaluating the pharmacokinetic parameters, it was not carried out with the best methodological quality in order to avoid risk of bias.

*Conclusion:* The use of food supplements and/or herbal medicine should be controlled, continuously and extensively evaluated through further clinical studies.

*Keywords:* Breast Cancer, Hormone Therapy, Herbal Medicine, Dietary Supplements, Drug Interactions, Events Effects, Aromatase Inhibitors, Tamoxifen

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. METODOLOGIA .....	6
2.1. Estratégia de pesquisa e bases de dados .....	6
2.2. População, intervenção, comparadores, variável de resultado e tipos de estudos 6	
2.3. Seleção dos estudos.....	7
2.4. Extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos.....	7
3. RESULTADOS .....	8
3.1. Seleção dos estudos.....	8
3.2. Extração dos dados .....	9
4. DISCUSSÃO.....	25
5. CONCLUSÃO .....	29
6. BIBLIOGRAFIA.....	30
ANEXOS .....	36
Anexo 1: Estratégias de pesquisa .....	36
Anexo 2: Critérios de avaliação de qualidade dos estudos – Avaliação NIH .....	37
Anexo 3: Qualidade dos estudos incluídos.....	40

## **ÍNDICE DE TABELAS:**

Tabela 1 – Fluxograma da seleção e inclusão de estudos.....	9
Tabela 2 – Extração dos dados de estudos clínicos.....	10
Tabela 3 – Extração dos dados de estudos antes-e-depois.....	16
Tabela 4 – Extração dos dados de estudos observacionais.....	20
Tabela 5 – Critérios de avaliação da qualidade de estudos controlados de intervenção.....	35
Tabela 6 – Critérios de avaliação da qualidade de estudos observacionais de coorte e estudos transversais.....	36
Tabela 7 – Critérios de avaliação da qualidade de estudos antes e depois sem grupo controle.....	37
Tabela 8 – Avaliação da qualidade dos estudos incluídos.....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALAT – alanina aminotransferase (do inglês, *alanine aminotransferase*)

ASAT - aspartato aminotransferase (do inglês, *aspartate aminotransferase*)

CA125 - antigénio tumoral 125 (do inglês, *cancer antigen 125*)

CA153 - antigénio tumoral 153 (do inglês, *cancer antigen 153*)

CDK - cinases dependentes de ciclina (do inglês, *cyclindependent kinases*)

CEA - antigénio carcinoembrionário (do inglês, *carcinoembryonic antigen*)

CYP - citocromo P450 (do inglês, *cytochrome P450*)

DHA - ácido docosaexaenóico

DIM – diindolimetano (do inglês, *diindolylmethane*)

EPA - ácido eicosapentaenóico

ER - recetores de estrogénio (do inglês, *oestrogen receptor*)

ESMO - European Society for Medical Oncology

FSH - hormona folículo-estimulante (do inglês, *follicle-stimulating hormone*)

GGT – gamma-glutamilttransferase (do inglês, *gamma-glutamyltransferase*)

GnRH - hormona libertadora de gonadotrofina (do inglês, *gonadotropin-releasing hormone*)

HER – do inglês, *human epidermal growth factor receptor*

IARC - Agência Internacional de Investigação do Cancro

Ki67 - proteína marcadora de proliferação celular

LH-RH - hormona libertadora da hormona luteinizante (do inglês, *luteinizing hormone-releasing hormone*)

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute

NIH - National Institute of Health

PgR - recetores de progesterona (do inglês, *progesterone receptor*)

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com  
hormonoterapia: uma revisão sistemática

RCT - ensaios clínicos randomizados controlados (do inglês, *randomized controlled trials*)

SERMs - fármacos moduladores seletivos de recetores de estrogénio (do inglês, *selective estrogen receptor modulators*)

SSRIs - inibidores seletivos da recaptação de serotonina (do inglês, *selective serotonin reuptake inhibitors*)

YSJG - *Yi Shen Jian Gu granules*

YSJGG - *Yishen Jiangu granules*

## 1. INTRODUÇÃO

O cancro da mama é uma doença que se desenvolve nos tecidos mamários sendo caracterizada por uma multiplicação e divisão celular atípica e descontrolada, com formação de uma massa ou tumor maligno (American Cancer Society, 2019). Este representa uma das formas de cancro de maior prevalência a nível mundial, tendo sido registados, no ano de 2020, um total de 2,261,419 novos casos (incluindo ambos os sexos e idades) (IARC, 2020). A incidência do cancro da mama é superior em mulheres de idade avançada (apenas 1 em cada 4 casos ocorre em mulheres com menos de 50 anos e 5% em mulheres com idade inferior a 35 anos) (Cardoso *et al.*, 2019), surgindo raramente em homens (1% dos casos) (Senkus *et al.*, 2015). De acordo com a Agência Internacional de Investigação do Cancro (IARC - do inglês, *International Agency for Research on Cancer*), a taxa de incidência do cancro da mama em mulheres é de 47,8% e a taxa de mortalidade de 13,6% (IARC, 2020). Em Portugal, registou-se 7,041 novos casos e 1,864 mortes por cancro da mama, em mulheres, no ano de 2020 (ECIS, 2020).

O cancro da mama beneficia de prognóstico favorável, se diagnosticado numa fase inicial de doença, estimando-se que, cerca de 87% dos casos diagnosticados possuam uma sobrevivência média superior a 5 anos, com ou sem doença (Beaujard *et al.*, 2016). nos últimos ano, estes valores têm sofrido melhorias devido aos avanços tecnológicos dos métodos de deteção (mamografias digitais e tomossíntese); ao desenvolvimento de sistemas de imagem standardizadas; à diminuição do recurso a técnicas cirúrgicas invasivas; à melhoria nos esquemas de terapias sistémicas; e aos recentes avanços no campo da genómica (Merino Bonilla *et al.*, 2017).

O risco de desenvolver cancro da mama pode estar associado a inúmeras variáveis, pelo que, um fator de risco pode aumentar a sua ocorrência mas pode não ser condição suficiente para justificar a sua causa (Fund, 2013). Os principais fatores de risco estão relacionados com a idade (risco aumenta proporcionalmente com a idade); suscetibilidade genética (estima-se que portadoras de genes de penetrância elevada, como o gene BRCA1, BRCA2, PTEN e TP53, possuem um risco de desenvolver cancro da mama ao longo da vida em aproximadamente 70, 70, 85, e 55%, respetivamente (Castedo and Cardoso, 2017)); níveis aumentados de hormonas endógenas (consequentes de menstruação prematura (< 12 anos), menopausa tardia (> 55 anos), multiparidade, entre outras); exposição a hormonas exógenas (contraceção hormonal e

terapias hormonais de substituição); estilo de vida (consumo de álcool e tabaco, inatividade física); características antropométricas (excesso de peso e obesidade) e história pessoal de cancro da mama ou de alguns cancros benignos (hiperplasia lobular e hiperplasia ductal atípica da mama) (Pashayan *et al.*, 2020; Fund, 2013).

As estratégias de tratamento do cancro da mama envolvem a combinação de métodos de intervenção loco-regionais (p. ex. cirurgia e radioterapia), de terapias de ação sistémica e de medidas de apoio psico-oncológico (Cardoso *et al.*, 2019). A terapêutica sistémica pode ser classificada em três grandes grupos: a quimioterapia, que utiliza agentes citotóxicos que interferem no mecanismo de divisão celular das células cancerígenas (p. ex. ciclofosfamida, docetaxel e paclitaxel); a hormonoterapia, explicada anteriormente; e terapia molecular direcionada que bloqueia mecanismos específicos das células cancerígenas (sendo os mais relevantes o trastuzumab, um anticorpo monoclonal que bloqueia o recetor HER2 (do inglês, *human epidermal growth factor receptor-2*) que tem a propriedade de favorecer o crescimento das células) (INCa, 2013).

Para estabelecer a terapêutica oncológica é fundamental avaliar a expressão de determinados biomarcadores. A avaliação da expressão de biomarcadores, como ER/PgR, HER tipo 2 e Ki67 (proteína marcadora de proliferação celular), são preditivos da doença e ajudam na seleção da estratégia de tratamento mais adequada (Cardoso *et al.*, 2019).

Os biomarcadores que permitem a seleção de doentes para implementação de hormonoterapia são a expressão de proteínas de superfície ER/PgR (Cardoso *et al.*, 2019). A ativação destes biomarcadores causa alterações na expressão de genes específicos que podem estimular o crescimento e a multiplicação das células tumorais (cancro da mama hormono-sensível ou hormono-dependente). Desta forma, a hormonoterapia pode ser considerada como terapia única ou combinada (Fund, 2013; NIH, 2021a). Aproximadamente 80% dos cancros da mama em mulheres pré-menopausa são positivos para recetores hormonais (Bui *et al.*, 2020). A sua expressão é normalmente indicadora de prognóstico favorável.

A hormonoterapia permite o atraso do crescimento de tumores hormono-sensíveis através do bloqueio do organismo na produção de hormonas ou por interferência dos

efeitos das hormonas nas células tumorais (NIH, 2021a). As estratégias da terapêutica hormonal incluem: (i). Interrupção da função ovárica através da remoção cirúrgica dos ovários, designada por ooforetomia; (ii). Supressão temporária da função ovárica recorrendo a agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LH-RH - do inglês, *luteinizing hormone-releasing hormone*) (p. ex. acetato de goserrelina), anexotomia ou por radiação; (iii). Bloqueio da produção de estrogénios através de terapêuticas com inibidores de aromatase não-esteróides (p. ex., anastrozol, exemestato, letrozol); (iv). Redução da disponibilidade de estrogénio através do bloqueio dos seus recetores com fármacos moduladores seletivos de ER (SERMs – do inglês, *selective estrogen receptor modulators*) (p. ex., tamoxifeno) ou com antagonistas competitivos de ER (p. ex., antiestrogénio fulvestrant); (v). Diminuição da capacidade de produção hormonal, como por exemplo, por radioterapia. (Infarmed, 2021b; Bui *et al.*, 2020; NIH, 2021a).

A escolha da sequência da hormonoterapia depende de vários fatores: do estado hormonal da doente - pré ou pós-menopausa; do perfil de eficácia do fármaco e dos seus efeitos secundários; da duração e tipo de tratamento; da resposta e tempo decorrido da terapia endócrina adjuvante prévia; e da progressão da doença (Senkus *et al.*, 2015; Cardoso *et al.*, 2020).

As opções de 1ª e 2ª linha incluem: inibidores de aromatase/fulvestrant em combinação com inibidores de cinases dependentes de ciclina (CDK – do inglês, *cyclin-dependent kinases*) 4 e 6 (CDK4/6); inibidores de aromatase/tamoxifeno/fulvestrant em combinação com everolímus; fulvestrant em combinação com alpelisib (para tumores com mutação PIK3CA); inibidores de aromatase, tamoxifeno ou fulvestrant em regimes de monoterapia (Cardoso *et al.*, 2020). As opções terapêuticas aplicam-se a mulheres em pré e peri-menopausa com supressão/ablação ovárica, homens (preferencialmente com agonistas LH-RH) e mulheres em pós-menopausa (Cardoso *et al.*, 2020). As opções terapêuticas de 2ª linha devem incluir fármacos em regime de monoterapia que ainda não tenham sido administrados previamente. Normalmente, a terapia endócrina *standard* é a administração de tamoxifeno durante 5 a 10 anos (Cardoso *et al.*, 2019; Senkus *et al.*, 2015), pelo que, para doentes em pós menopausa, o benefício de incluir um inibidor de aromatase sequencialmente, após 2-3 anos de tratamento inicial com tamoxifeno, permite um equilíbrio entre os efeitos secundários dos dois fármacos e

demonstrou aumento da eficácia do tratamento comparativamente aos 5 anos de tamoxifeno (Afonso and Dionísio, 2017).

Para doentes com contraindicações ao tamoxifeno (p. ex., reações alérgicas, gravidez) deve ser feita uma terapia de combinação com um inibidor de aromatase e um agonista da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH – do inglês, *gonadotropin-releasing hormone*) (p. ex. acetato de leuprorrelina) (Senkus *et al.*, 2015), uma vez que os inibidores de aromatase não impedem a ação dos estrogénios produzidos pelos ovários (Afonso and Dionísio, 2017). Os doentes com predisposição para complicações tromboembólicas ou com risco para hiperplasia do endométrio, devem ser seguidos com precaução se uma terapia com tamoxifeno for estabelecida. (Senkus *et al.*, 2015).

Apesar de se verificar um aumento da taxa de sobrevivência e uma diminuição do risco de recorrência e metastização do cancro da mama, o uso da terapia endócrina está inerente a efeitos de toxicidade (Wang *et al.*, 2019). Estes assumem diferentes perfis mediante o esquema terapêutico. A terapia com inibidores de aromatase está frequentemente associada a uma maior suscetibilidade de ocorrer fraturas ósseas, osteoporose, lesões músculo-esqueléticas, artralguas/mialgias, hipercolesterolemia e risco de ataques cardíacos. No caso da utilização de SERMs (tamoxifeno), destacam-se o aumento de incidência de neoplasias do endométrio e o aumento do risco de intercorrência de tipo vascular (tromboembólicas) (Afonso and Dionísio, 2017; NCCN, 2020). Ambos os tratamentos contribuem para calores, sudorese noturna e a possível *secura vaginal* (NCCN, 2020).

Os regimes posológicos prolongados e os efeitos adversos associados aos fármacos usados em hormonoterapia são preditivos de baixa adesão à terapêutica, o que limita a eficácia da mesma. Por esta razão, estima-se que o uso de terapias alternativas e complementares, por parte de doentes com cancro da mama, tenha aumentado drasticamente nos últimos anos (Subramani and Lakshmanaswamy, 2017). Os doentes com cancro da mama referem que o uso de terapias alternativas e complementares demonstrou benefícios na recuperação da doença, na saúde geral, no reforço do sistema imunitário, na redução dos efeitos secundários induzidos pelos tratamentos, na redução do sofrimento psicológico e no aumento do sentimento de controlo (Link *et al.*, 2013).

Apesar da utilização de terapias alternativas e complementares serem conhecidas, a informação disponível sobre a segurança da combinação com terapias endócrinas é escassa e limitada, especialmente no que se relaciona com interações com suplementos alimentares e/ou fitoterapia podendo interferir com algumas etapas da farmacocinética dos fármacos (Tsai *et al.*, 2014).

As interações podem ser classificadas em farmacocinéticas (quando ocorre interferência na absorção, distribuição, metabolismo e/ou *clearance* de um fármaco) ou farmacodinâmicas (quando os recetores, locais de ação, ou sistemas fisiológicos utilizados pelo fármaco ficam comprometidos) (Rodrigues, 2009). A estas são atribuídas uma grande importância clínica uma vez que podem provocar efeitos desejáveis e sinérgicos (i. e., potenciar o efeito terapêutico), ou indesejáveis (i. e., reduzir o efeito terapêutico) ou provocar um efeito adverso. Um efeito adverso, sinónimo de reação adversa, é considerado uma “(...) resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos” (Infarmed, 2021a))

O presente estudo tem como objetivo rever e compilar evidências, através de uma revisão sistemática, de eventos adversos (i. e., interações, reações adversas entre outros eventos) resultantes da associação entre de fitoterapia e/ou suplementos alimentares e a hormonoterapia em doentes com cancro da mama.

A análise baseia-se nos dados obtidos de estudos clínicos e revisões sistemáticas disponíveis na literatura e procura providenciar informações que permitam o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes no tratamento do cancro da mama, assim como contribuir para o aumento da adesão à terapêutica e melhoria na qualidade de vida da doente.

## **2. METODOLOGIA**

### **2.1. Estratégia de pesquisa e bases de dados**

A elaboração da presente revisão sistemática foi efetuada de acordo com a *guideline* da *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA [www.prisma-statement.org/](http://www.prisma-statement.org/)) (Liberati *et al.*, 2009). O seu desenvolvimento foi conduzido com base nas linhas de orientação clínicas presentes nas *guidelines* das instituições European Society for Medical Oncology (ESMO) (ESMO, 2021), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (NCCN, 2020), National Cancer Institute (da National Institute of Health (NIH)) (NIH, 2021c) e de acordo com as Recomendações Nacionais para o Diagnóstico e Tratamento do Cancro da Mama (Oliveira *et al.*, 2007).

Para a pesquisa foram analisados os estudos publicados, tem como referência as bases de dados Pubmed, Web of Science, Scielo e ClinicalTrials.gov. A pesquisa incluiu artigos publicados em períodos anteriores a maio de 2021.

A estratégia de pesquisa utilizada incluiu os operadores booleanos AND e OR e foi adaptada às características de cada base de dados, pelo que foram desenvolvidas três estratégias de pesquisa diferentes, que podem ser consultadas no ANEXO 1.

### **2.2. População, intervenção, comparadores, variável de resultado e tipos de estudos**

Para esta revisão sistemática, foram considerados os estudos clínicos cuja população são mulheres diagnosticadas com cancro da mama positivo para recetores hormonais submetidas a hormonoterapia oral em combinação com suplementos alimentares e fitoterapia. A variável de resultado pretendida foi a referência a eventos adversos associados à combinação da hormonoterapia com suplementos alimentares/fitoterapia, incluindo referências em termos de segurança, tolerabilidade, diminuição da eficácia da hormonoterapia e alteração no perfil farmacocinético. Os estudos clínicos considerados para inclusão foram estudos experimentais como ensaios clínicos randomizados controlados (RCT – do inglês, *randomized controlled trials*), estudos clínicos controlados (CT - do inglês, *controlled trials*) não randomizados, estudos antes-e-depois, estudos observacionais (estudos de coorte, casos-controlo, séries de casos e estudos transversais) e revisões sistemáticas com ou sem metanálise.

### **2.3. Seleção dos estudos**

A primeira etapa de seleção dos estudos foi efetuada através da análise dos títulos e dos resumos dos trabalhos obtidos da aplicação das estratégias de pesquisa em cada base de dados. Nesta fase, os estudos foram avaliados quanto à concordância com os seguintes critérios de elegibilidade: Critério 1 - estudos relativos ao tratamento do cancro da mama; Critério 2 - estudos clínicos completos efetuados em humanos; Critério 3 - estudos relativos à utilização de hormonoterapia no tratamento do cancro da mama; Critério 4 - estudos relativos à utilização de fitoterapia e suplementos alimentares em doentes com cancro da mama; Critério 5 – descrição de eventos adversos entre hormonoterapia e fitoterapia e/ou suplementos alimentares

A seleção dos artigos foi efetuada por dois revisores de forma independente.

Posteriormente foram obtidos os textos integrais dos estudos que cumpriram os critérios de elegibilidade procedendo-se à análise da extração dos dados e avaliação da respetiva qualidade. Os artigos excluídos suscetíveis de incluir referências a estudos que cumprissem os critérios de elegibilidade foram submetidos a uma análise da bibliografia de modo a rastrear esses estudos.

### **2.4. Extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos**

A extração dos dados foi feita de acordo com os objetivos da revisão sistemática, tendo sido extraídos dados relativos ao tipo de estudo, diagnóstico, hormonoterapia estabelecida, suplemento alimentar e/ou fitoterapia utilizado/a simultaneamente com a hormonoterapia e referência a interações entre os mesmos no que concerne ao aparecimento de eventos adversos tais como, diminuição da eficácia terapêutica, alteração do perfil farmacocinético, tolerância e segurança.

Os estudos foram avaliados quanto à qualidade durante a etapa de extração dos dados, de acordo com as ferramentas de avaliação de qualidade de estudos da NIH para atribuição de critérios individuais de avaliação de risco de viés (NIH, 2021b). A classificação global de cada estudo tem como objetivo a avaliação do estudo em função do risco de viés, dependendo das falhas encontradas no desenho do estudo e/ou na sua implementação. A qualidade de um estudo foi classificada como boa quando apresenta baixo risco de viés (todos os critérios individuais são cumpridos); razoável quando

apresenta risco de viés moderado (um ou mais critérios são imprecisos ou parcialmente cumpridos); baixa quando apresenta elevado risco de viés (um ou mais critérios não são cumpridos). As ferramentas de avaliação de qualidade podem ser consultadas no ANEXO 2 (Tabelas 5-7). A avaliação da qualidade e extração de dados foram realizadas por dois revisores de forma independente e com consenso de equipa por todos os autores do trabalho.

### **3. RESULTADOS**

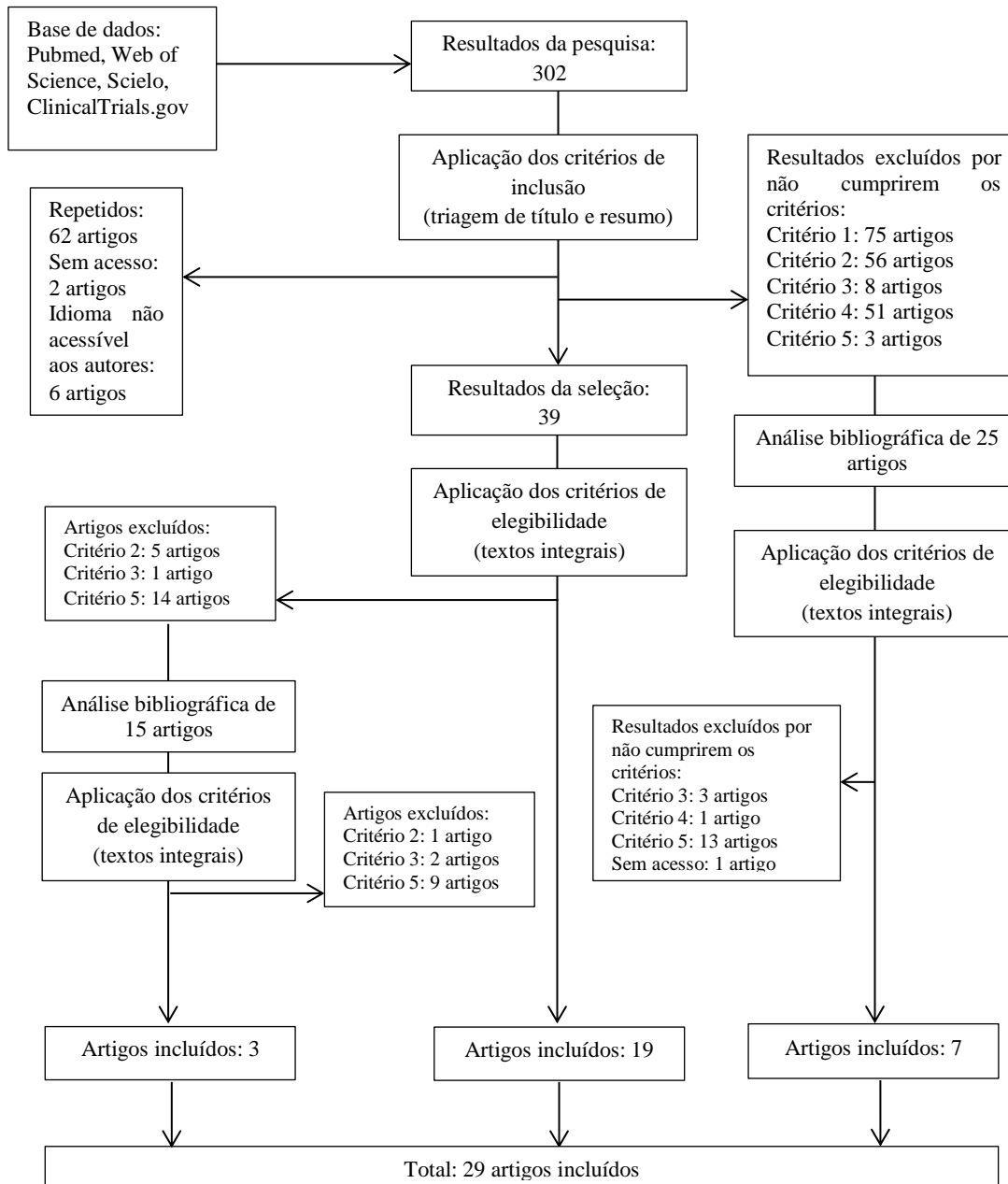
#### **3.1. Seleção dos estudos**

A aplicação da estratégia de pesquisa nas bases de dados Pubmed, Web of Science, Scielo e ClinicalTrials.gov resultou num total de 302 artigos. Dessa pesquisa, 19 artigos cumpriram os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. Paralelamente à análise dos 302 artigos foi efetuada a revisão bibliográfica de alguns artigos excluídos (41) sugestivos de incluir estudos clínicos que cumprissem os critérios de elegibilidade. Essa análise foi realizada em dois momentos e resultou na inclusão de 10 artigos adicionais.

O processo de seleção de estudos implicou a aplicação dos critérios de elegibilidade em vários momentos, pelo que, numa primeira fase o processo teve como base a análise dos títulos e resumos e numa segunda fase a análise do texto integral. Este procedimento permitiu classificar os artigos como incluídos ou excluídos. Aos artigos excluídos foram atribuídos as respetivas justificações de não cumprimento dos critérios de elegibilidade referidos no ponto 2.3.

O processo de seleção dos estudos está representado resumidamente na Tabela 1.

**Tabela 1 Fluxograma da seleção e inclusão de estudos**



### 3.2.Extração dos dados

No total foram incluídos 29 artigos resultantes da pesquisa nas bases de dados e da análise de bibliografia adicional. Estes estudos foram objeto de extração dos dados anteriormente referidos e que se encontram sumariados nas tabelas 2-4, de acordo com o tipo de estudo.

**Tabela 2 Extração dos dados de estudos clínicos**

Referência	Tipo de estudo	Participantes antes (n)	Metodologia	Diagnóstico	Terapia endócrina (total participantes)	Dose/dia	Outras terapias	Suplementação	Dose	Duração	Resultados	Qualidade global
1. (Peng <i>et al.</i> , 2018)	Randômico, multicêntrico, controlado, duplo-cego	84	n = 42 (intervenção) n = 42 (controle)	Câncer da mama (estádio I-III), menopausa	Anastrozol (38) Letrozol (24) Exemestano (15) (participantes que concluíram as 12 semanas)	-	Cálcio 1,200 mg + Vitamina D3 250 UI (repartido por 2 tomas)	<i>Yi Shen Jian Gu granules</i> (YSJG) <sup>1</sup>	-	12 semanas	Não foram observados efeitos adversos significativos (grau 1: náuseas (4), tosse (3), sintomas gripais (2), febre (1), ondas de calor (1), dor de garganta (1); reações de grau 2: diarreia (1)). 2 casos de interrupção de tratamento devido a diarreia de grau 2 (grupo de intervenção). Sem alterações de parâmetros bioquímicos da função hepática (ALT <sup>2</sup> e GGT <sup>2</sup> ), hormonais (estradiol e FSH <sup>3</sup> ) e marcadores tumorais do tipo CEA <sup>4</sup> , com exceção do tipo CA125 <sup>4</sup> (↑ (1) sem significado clínico)). Boa tolerância e segurança.	Boa
2. (Rastelli <i>et al.</i> , 2011)	Randômico, placebo-controlado, duplo-cego de fase II	60	n = 30 (intervenção) n = 30 (placebo)	Câncer da mama	Anastrozol	-	Carbonato de Cálcio 1g/dia + Vitamina D3 400 UI/dia	Vitamina D2	C <sub>25(OH)D</sub> 10-19 ng/mL 50,000 UI/semana (16 semanas) depois 1x/mês (2 meses) C <sub>25(OH)D</sub> 20-29 ng/mL: 50,000 UI/semana (8 semanas) depois	6 meses	Não foram observadas toxicidade ou outros eventos adversos significativos. Interrupção de tratamento devido a hipercalcúria assintomática no grupo intervenção (4) e no grupo placebo (4).	Boa

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

									1x/mês (4 meses)			
3. (Barton <i>et al.</i> , 1998)	Randômizado, placebo - controlado, cruzado	120	<i>n</i> = 63 (intervenção → placebo) <i>n</i> = 57 (placebo → intervenção)	Cancro da mama (estádio I-III)	Tamoxifeno	-	-	Vitamina E (sucinato)	800 UI/dia (repartido por 2 tomas)	4 semanas intervenção + 4 semanas placebo (ou vice-versa)	Não foram observados efeitos adversos significantes (reações mais frequentes: dores de cabeça, náuseas e fadiga, sem diferenças estatísticas de incidência durante o período de placebo e intervenção).	Boa
4. (Braul <i>et al.</i> , 2020)	Randômizado, centralizado, controlado, cruzado, não-cego	14	-	Cancro da mama	Tamoxifeno	20 mg (13), 40 mg (1)	-	<i>Camellia sinensis</i> (chá verde)	2 g/dia (equivalente a 300 mg de EGCG <sup>5</sup> ) (repartido por 2 tomas)	6 semanas (28 dias monoterapia + 14 dias combinado com suplemento, ou vice-versa)	Não foram observados efeitos adversos moderados ou severos (grau 3 ou superiores) apenas dores de cabeça, toxicidade gastrointestinal (dispepsia (1), refluxo (1), obstipação (1), inchaço (1), eructação (1)) e poliúria de baixa severidade verificadas durante a utilização do suplemento. Sem alterações farmacocinéticas do tamoxifeno: diferença relativa de 4.1% de AUC <sub>0-24h</sub> ; C <sub>máx.</sub> e C <sub>mín.</sub> semelhantes; e metabolitos: diferença relativa de -0.4% de AUC <sub>0-24h</sub> ; C <sub>máx.</sub> e C <sub>mín.</sub> semelhantes. Alterações de parâmetros bioquímicos da função hepática (↑ ASAT <sup>2</sup> , ALAT <sup>2</sup> , GGT <sup>2</sup> , creatinina) e de hematologia (↓ contagem de plaquetas).	Razoável

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

5. (Thomson <i>et al.</i> , 2017)	Randomizado, placebo - controlado, duplo-cego	130	n = 65 (intervenção) n = 65 (placebo)	Cancro da mama	Tamoxifeno	-	-	Diindolilmetano (DIM – do inglês, <i>diindolylmethane</i> ) (Bio-Response-DIM®)	300 mg/dia, repartido por 2 tomas	12 meses	Foram observados efeitos adversos mínimos e equiparáveis entre os dois grupos (foi reportado descoloração da urina em 40% dos participantes do grupo de intervenção) Alterações farmacocinéticas: ↓ pouco significativa dos níveis séricos tamoxifeno; ↓ significativa dos metabolitos ativos do tamoxifeno: endoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno e N-dismetiltamoxifeno. Sem alteração de níveis hormonais de estradiol e estrona; ↑ de SHGB <sup>8</sup> .	Baixa
6. (Shahvegharasi <i>et al.</i> , 2020)	Randomizado, multicêntrico, placebo - controlado, triplo-cego	52	n = 26 (intervenção) n = 26 (placebo)	Cancro da mama	Tamoxifeno	-	Carbonato de cálcio 500 mg/dia + vitamina D 200 UI <sup>9</sup> /dia	Vitamina D	50,000 UI/semana	8 semanas	Não foram observados efeitos adversos associados ao suplemento.	Baixa
7. (Hershan <i>et al.</i> , 2015)	Randomizado, multicêntrico, placebo - controlado	249	n = 122 (intervenção) n = 127 (placebo)	Cancro da mama (estádio I-III), menopausa	Anastrozol (146), Exemestano (29), Letrozol (74)	-	-	Ácidos gordos ómega-3 (O3-FAs - do inglês, <i>omega-3 fatty acids</i> )	3.3 g/dia, dividido em 6 doses (total = 560 mg EPA <sup>7</sup> + DHA <sup>7</sup> )	24 semanas	Foram observados efeitos adversos menores a moderados (grau 1: dor abdominal (1), dores de cabeça (1) e dor óssea (1), diarreia (10), disgeusia (3) parestesia (1), púrpura (1); grau 2: dores de costas (1), inchaço (2), diarreia (4), fadiga (1), flatulência (1); grau 3: diarreia (1), dispepsia (1), dores nas extremidades (1) - efeitos verificados apenas no grupo de intervenção ou que diferem substancialmente do grupo de placebo)	Baixa

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

8. (Shapiro <i>et al.</i> , 2016)	Randomizado, duplo-cego	116	<i>n</i> = 57 (dose alta) <i>n</i> = 59 (dose padrão)	Cancro da mama (estádio I-IIIa), menopausa	Anastrozol (47) Exemestano (11) Letrozol (55)	-	Cálcio 1g/dia	Vitamina D3	Dose alta: 600 UI/dia (4 semanas) depois ↑ 4,000 UI/dia Dose padrão: 600 UI/dia	6 meses	Não foram observados efeitos adversos significantes (mais frequentes a nível músculo-esquelético (18%) e gastrointestinal (17%), sem diferenças estatísticas entre grupos) Sem alterações farmacocinéticas do letrozol e anastrozol ( $C_{plasmática}$ na fase estacionária e clearance). Sem alterações dos níveis plasmáticos de hormonas reprodutivas (estrone, estradiol, testosterona (livre e total) e SHBG <sup>6</sup> ) Boa segurança.	Baixa
9. (Khan <i>et al.</i> , 2017)	Randomizado, placebo-controlado	160	<i>n</i> = 80 (intervenção) <i>n</i> = 80 (placebo)	Cancro da mama (estádio I-III)	Letrozol	2.5 mg	1200 mg cálcio + 600 UI <sup>9</sup> vitamina D3	Vitamina D3	30,000 UI/semana	24 semanas	Não foram observados efeitos adversos significativos atribuídos ao suplemento, exceto as associadas ao letrozol. Boa segurança.	Baixa
10. (Niravath <i>et al.</i> , 2019)	Não randomizado, multicêntrico, controlado	93	<i>n</i> = 46 (dose alta) <i>n</i> = 47 (dose padrão)	Cancro da mama (estádio I-III), menopausa	Inibidores de aromatase	-	Carbonato de cálcio 600 mg/dia	Vitamina D3	Dose alta: 50,000 UI/semana, seguidas de 2000 UI/dia após 12 semanas Dose padrão: 800 UI/dia	12 semanas + 40 semanas (total 52 semanas) 52 semanas	Não foram observados efeitos adversos significantes (grau 1 no grupo dose padrão: hipercalcemia (1); grupo alta dose: cálculos renais (1) com interrupção de tratamento). Exceção a reações de grau 3 associadas aos AIs <sup>8</sup> . Boa tolerância verificada em ambos grupos.	Baixa
11. (Nesaretnam <i>et al.</i> , 2010)	Não randomizado, duplo-cego, placebo	240	<i>n</i> = 120 (intervenção) <i>n</i> = 120 (placebo)	Cancro da mama (estádio I-II)	Tamoxifeno	20 mg	-	Vitamina E (FRT <sup>9</sup> )	200 mg de FRT <sup>9</sup> /dia	5 anos	Sem alterações significantes a nível da função hepática (testes à proteína total, albumina, e bilirrubina total). Boa tolerância. Sem alterações significativas a nível hematológico (contagem de hemácias, glóbulos brancos e plaquetas,	Baixa

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

	controlado										hemoglobina, hematócrito, linfócitos)	
12. (Pockaj <i>et al.</i> , 2006)	Não randomizado, cruzado, placebo-controlado, duplo-cego	132	$n = 66$ (intervenção→placebo) $n = 65$ (placebo→intervenção)	Cancro da mama, menopausa	Tamoxifeno (88) Inibidores de aromatase (22) (116 participantes que completaram a 1ª semana)	-	Raloxifeno (2) Nenhuma (73) Desconhecido (15)	<i>Cimicifuga racemosa</i>	40 mg/dia, repartido por 2 tomas	1 semana sem tratamento ( <i>baseline</i> ) + 4 semanas intervenção (ou vice-versa)	Referência a efeitos adversos mínimos semelhantes em ambos os grupos (gastrointestinais, dores musculares e articulares, suores excessivos, calafrios, dores de cabeça, ansiedade, dores de estômago, confusão, alterações de humor e pernas pesadas). Boa tolerância.	Baixa
13. (Lustberg <i>et al.</i> , 2018)	Randomizado, placebo-controlado, duplo-cego	44	$n = 22$ (intervenção) $n = 22$ (placebo)	Cancro da mama (estádio I-III), menopausa	Anastrozol (31) Letrozol (1) Exemestano (12)	-	-	Ácidos gordos polinsaturados $n=3$ (PUFAs – do inglês, <i>n-3 polyunsaturated fatty acids</i> )	4.3 g/dia, dividido em 6 doses (cada dose $\pm$ 430 mg EPA <sup>7</sup> + 230 mg DHA <sup>7</sup> na forma triglicérida)	24 semanas	Foram observados efeitos adversos menores a moderados (verificados apenas no grupo de intervenção ou que diferem substancialmente do grupo de placebo grau 1: $\uparrow$ aspartato aminotransferase (1), dispepsia (3), epistaxe (3); grau 2: dor abdominal (1), inchaço (1), hematomas (1); grau 3: diarreia (1)). 2 casos de interrupção do suplemento alimentar Boa tolerabilidade.	Baixa
14. (Hernández Muñoz and Pluchino, 2003)	Randomizado, controlado, não-cego	136	$n = 90$ (intervenção) $n = 46$ (controlo)	Cancro da mama	Tamoxifeno	20 mg	-	<i>Cimicifuga racemosa</i> (ateia, do inglês – <i>black cohosh</i> )	40 mg/dia, repartido por 2 tomas	12 meses	Não foram observados efeitos adversos significantes (apenas 4 de gravidade menor no grupo de intervenção).	Baixa
15. (MacGregor <i>et al.</i> , 2005)	Randomizado, placebo-controlado	72	$n = 36$ (intervenção) $n = 36$ (placebo)	Cancro da mama	Tamoxifeno (28 participantes de cada grupo)	-	Quimioterapia e/ou terapia hormonal de	Suplemento de soja	940 mg/dia (equivalente a 70 mg de isoflavonas de soja), repartido em	12 semanas	Não foram observados efeitos adversos diferentes entre grupos no que refere a obstipação, flatulência, náuseas e dores de cabeça (de gravidade menor a gravidade moderada). 2 casos de interrupção de tratamento	Baixa

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

	ado, duplo-cego						substituição		2 tomas		(grupo intervenção) devido a: sangramento vaginal (grau 1), desconforto pélvico e falta de ar (grau 1); náusea/obstipação (grau 2) e vômitos (grau 1).	
16. (Quella et al., 2000)	Randômizado, placebo - controlado, cruzado, duplo-cego	177	n = 87 (intervenção → placebo) n = 88 (placebo → intervenção)	Cancro da mama	Tamoxifeno (68 participantes de cada grupo)	-	-	Suplemento de soja	1800 mg/dia (equivalente a 150 mg de isoflavonas de soja: 40-45% genistéina), repartido em 3 tomas	8 semanas (4 semanas placebo + 4 semanas intervenção, ou vice-versa)	Não foram observados efeitos adversos diferentes entre grupos no que refere a náuseas, diarreia, vômitos ou distensão abdominal.	Baixa
17. (Jacobson et al., 2001)	Randômizado, placebo - controlado, duplo-cego	85	n = 42 (intervenção) n = 43 (placebo)	Cancro da mama	Tamoxifeno (n = 29 grupo intervenção; n = 30 grupo placebo)	-	-	<i>Cimicifuga racemosa</i> (ateia, do inglês - <i>black cohosh</i> )	-	60 dias	Foram verificados efeitos adversos no grupo de tamoxifeno + intervenção (graves: histerectomia (1), recorrência de cancro da mama (1); menores: obstipação (1), aumento de peso (1), hiperplasia do endométrio (1), dilatação do colo do útero (1), indigestão (1), hemorragias vaginais (1)). 3 desistências devido a efeitos adversos (sem especificar o grupo de “uso” ou “não uso” de tamoxifeno).	Baixa
18. (Park et al., 2015)	Randômizado, placebo - controlado, duplo-cego, 4 braços	289	n = 193 (intervenção: dose alta (96) e dose baixa (97)) n = 96 (placebo)	Cancro da mama, menopausa	Tamoxifeno (104) Inibidores de aromatase (126)	-	Cálcio (146) Vitamina D (170)	Óxido de magnésio	Dose alta: 1200 mg/dia, repartido em 3 doses Dose baixa: 800 mg/dia, repartido em 2 doses	16 meses	Não foram observados efeitos adversos diferentes entre grupos, apenas ↑ incidência de diarreia e ↓ de incidência de obstipação nos grupos de intervenção comparativamente aos grupos placebo.	Baixa

<sup>1</sup>*Yi Shen Jian Gu granules (YSJG): Radix rehmanniae Preparata (ShuDiHuang), Fructus Corni (ShanZhuYu), Semen cuscutae (TuSiZi), Radix Achyranthis Bidentatae (NiuXi), Rhizoma cyperii (XiangFu), Radix Angelicae Sinensis (Dang-Gui), Poria (FuLing), Radix Paeoniae Alba (BaiShao), Rhizoma chuanxiong (ChuanXiong), Rhizoma corydalis (YanHuSuo), Phryma leptostachya (TouGuCao), Caulis trachelospermi (LuoShiTeng).*

<sup>2</sup>Aspartato aminotransferase (ASAT - do inglês, *aspartate aminotransferase*), alanina aminotransferase (ALAT – do inglês, *alanine aminotransferase*), gamma-glutamyltransferase (GGT – do inglês, *gamma-glutamyltransferase*)

<sup>3</sup>Hormona folículo-estimulante (FSH - do inglês, *follicle-stimulating hormone*)

<sup>4</sup>Antigénio carcinoembrionário (CEA - do inglês, *carcinoembryonic antigen*), antigénio tumoral 125 (CA125 - do inglês, *cancer antigen 125*)

<sup>5</sup>Epigallocatequina-3-galato (EGCG) ingrediente ativo do extracto de chá verde (*Camellia sinensis*)

<sup>6</sup>Globulina libertadora de hormonas sexuais (SHBG - do inglês, *sex hormone-binding globulin*)

<sup>7</sup>Ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosaexaenóico (DHA)

<sup>8</sup>Inibidores de aromatase (AIs - do inglês, *aromatase inhibitors*)

<sup>9</sup>Fração rica em tocotrienol (FRT)

**Tabela 3 Extração dos dados de estudos antes-e-depois**

Referência	Tipo de estudo	Participantes antes (n)	Metodologia	Diagnóstico	Terapia endócrina (total participantes)	Dose/dia	Outras terapias	Suplementação	Dose	Duração	Resultados	Qualidade global
19. (Campbell <i>et al.</i> , 2018)	Estudo antes-e-depois com intervenção	41	-	Cancro da mama (estádio I-III), menopausa	Inibidores de aromatase (Anastrozol, Letrozol, Exemestano)	-	-	Vitamina B12	2500 mcg/dia	90 dias	Não foram observados efeitos adversos significativos (grau I ou II em 25%, maioritariamente náusea, xerose, diarreia e visão turva). 1 caso de interrupção de tratamento devido a náuseas atribuído ao suplemento. Boa tolerância e segurança.	Razoável
20. (Rostock <i>et al.</i> ,	Estudo antes-e-depois	50	-	Cancro da mama	Tamoxifeno	10 mg (2%)	-	<i>Cimicifuga racemosa</i> (extrato)	40 mg/dia, repartido por 2 tomas	6 meses	Não foram observados efeitos adversos associados ao suplemento. Tolerabilidade do suplemento classificada	Baixa

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

2011)	com intervenção					20 mg (94%), 30 mg (2%), 40 mg (2%)		isopropílico (ateia, do inglês – <i>black cohosh</i> )	(após 4 semanas: ↑80 mg/dia (15); ↑60 mg/dia (3); ↓20 mg/dia (2))		como “bom” a “muito bom” em 90% dos casos.	
21. (Park <i>et al.</i> , 2011)	Estudo antes-e-depois com intervenção	31	-	Cancro da mama	Tamoxifeno (8) Inibidores de aromatase (9)	-	Antidepressivos (14)	Óxido de magnésio	400 mg/dia (equivalente a 250 mg da forma elementar) (↑800 mg/dia após 2 semanas (17))	4 semanas	Não foram observados efeitos adversos significativos (grau 1: diarreia (2)). 2 casos de interrupção de tratamento devido a enxaquecas (2) e náuseas (1) (sem especificar a que grupo de tratamento estavam atribuídos (AIs <sup>1</sup> vs Antidepressivos) Boa tolerância e segurança.	Baixa
22. (Peralta <i>et al.</i> , 2009)	Estudo antes-e-depois com intervenção	7	-	Cancro da mama	Tamoxifeno	20 mg	-	Vitamina E (acetato de α-tocoferol)	400 mg/dia	30 dias	Alterações farmacocinéticas: ↓C <sub>plasmática</sub> de tamoxifeno (5 casos, dos quais 4 para níveis subterapêuticos). Alterações da expressão de biomarcadores: ↑ER <sup>1</sup> e ↑PgR <sup>1</sup> .	Baixa
23. (Tocaciu <i>et al.</i> , 2018)	Estudo antes-e-depois com intervenção	20	-	Cancro da mama	Tamoxifeno (10) Letrozol (10)	20 mg 2.5 mg	-	Fucoidanos (extrato de <i>Undaria pinnatifida</i> )	1 g/dia, repartido por 2 tomas	3 semanas	Não foram observados efeitos adversos significativos (mínimos e transitórios: náusea, diarreia, obstipação e dores de cabeça, sem associação direta ao suplemento). Sem alterações significantes na função renal e hepática (↑ níveis GGT <sup>2</sup> (1), sem evidência de metástases no fígado). Boa tolerância. Sem alterações farmacocinéticas do letrozol e tamoxifeno (C <sub>ss</sub> <sup>3</sup> ).	Baixa

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

											Alterações nas C <sub>plasmáticas</sub> dos metabolitos ativos do tamoxifeno: ↓ 21% C <sub>plasmática</sub> 4-hidroxitamoxifeno e ↑ 25% C <sub>plasmática</sub> de endoxifeno.	
24. (Greenlee <i>et al.</i> , 2013)	Estudo antes-e-depois com intervenção	53	-	Cancro da mama (estádio I-III), menopausa	Anastrazol (35) Letrozol (3) Exemestano (2) (participantes que concluíram as 12 e/ou 24 semanas)	-	-	Sulfato de glucosamina Sulfato de condroitina	1,500 mg/dia 1,200 mg/dia	24 semanas	Foram observados efeitos adversos pouco significativos (grau 1 <sup>4</sup> - dores de cabeça (13), dispepsia (9), náusea (8), diarreia (4), flatulência (3), gastrite (1), soluços (1), dor de estômago (1), ganho de peso (1), sangramento no local da biópsia (1); grau 2 <sup>5</sup> - náusea (1), azia (1), problemas gastrointestinais (1), dores de cabeça (1), fadiga (2), reação alérgica (1)) Sem alterações clinicamente relevantes dos níveis hormonais de estradiol ao fim de 12 e 24 semanas. Boa tolerância e segurança.	Baixa
25. (Zhang <i>et al.</i> , 2018)	Estudo antes-e-depois com intervenção	30	-	Cancro da mama, menopausa	Anastrazol (11) Letrozol (10) Exemestano (9)	1 mg 2,5 mg 25 mg	Cálcio 1,200 mg + Vitamina D3 250 UI	<i>Yishen Jiangu granules</i> (YSJGG) <sup>5</sup>	24.8 g/dia (dividido por 2 tomas)	12 semanas	Não foram observados efeitos adversos significativos (sintomas ligeiros: diarreia (2), desconforto epigástrico (1), azia (1) e soluços (1); sintomas moderados: diarreia (1)). Sem alterações nos valores hormonais (estradiol e FSH <sup>6</sup> ) nem de marcadores tumorais (CEA <sup>7</sup> , CA125 <sup>7</sup> e CA153 <sup>7</sup> ). Alterações de valores hematológicos (↓ nº de leucócitos) sem significado clínico. Boa tolerabilidade.	
26. (Wong <i>et al.</i> , 2005)	Estudo antes-e-depois com intervenção	82	-	Cancro da mama	Tamoxifeno (56 de 79 participantes que completaram o estudo)	-	Quimioterapia (79.7%)	Danshen ( <i>Salvia miltiorrhiza</i> ) Yunzhi ( <i>Coriolus versicolor</i> )	20 mg/Kg de peso corporal 50 mg/Kg de peso corporal (100% PSP <sup>8</sup> )	6 meses	Não foram observados efeitos adversos sérios (resultado quanto à totalidade dos participantes).	Baixa

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

27. (Lockwood <i>et al.</i> , 1994)	Estudo antes-e-depois com intervenção	32	-	Cancro da mama	Tamoxifeno (não refere nº de participantes submetidos)	-	-	Combinação diária de antioxidantes (vitamina C 2850 mg, vitamina E 2500, beta-caroteno 32.5 UI, selénio 387µg e outras vitaminas/minerais), ácidos gordos essenciais (ácido linoléico 1.2 g, ácidos gordos polinsaturados n-3 3.5 g) e coenzima Q10 90mg.	18 meses	Não foram observados efeitos adversos significativos em nenhum dos participantes, exceto tendência para palmas das mãos apresentarem um tom amarelado e para desenvolverem um paladar a óleo de peixe.	Baixa
-------------------------------------	---------------------------------------	----	---	----------------	--	---	---	---	----------	--	-------

<sup>1</sup>Recetor de estrogénio (ER, do inglês - *oestrogen receptor*), recetor de progesterona (PgR, do inglês - *progesterone receptor*)

<sup>2</sup>Gamma-glutamyltransferase (GGT – do inglês, *gamma-glutamyltransferase*)

<sup>3</sup>Concentração plasmática na fase estacionária (C<sub>ss</sub>)

<sup>4</sup>Critério de classificação de reações adversas baseado na National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria Version 3.0

<sup>5</sup>*Yishen Jiangu granules (YSJGG): Rehmanniae Radix Praeparata, Cuscutae Semen, Corni Fructus, Angelicae Sinensis Radix, Cyperi Rhizoma, Chuanxiong Rhizoma, Corydalis Rhizoma, Trachelospermi Caulis Et Folium, Poria, Paeoniae Radix Alba, Cyathulae Radix and Phrymaceae.*

<sup>6</sup>Hormona folículo-estimulante (FSH - do inglês, *follicle-stimulating hormone*)

<sup>7</sup>Antigénio carcinoembrionário (CEA - do inglês, *carcinoembryonic antigen*), antigénio tumoral 125 (CA125 - do inglês, *cancer antigen 125*) e antigénio tumoral 153 (CA153 - do inglês, *cancer antigen 153*)

<sup>8</sup>Proteína de ligação polissacarídea (PSP - do inglês, *polysaccharopeptide*)

**Tabela 4 Extração dos dados de estudos observacionais**

Referência	Tipo de estudo	Participantes antes (n)	Metodologia	Diagnóstico	Terapia endócrina (total participantes)	Dose/dia	Outras terapias	Suplementação	Dose	Duração	Resultados	Classificação global
------------	----------------	-------------------------	-------------	-------------	---	----------	-----------------	---------------	------	---------	------------	----------------------

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

28. (Bošković <i>et al.</i> , 2017)	Coorte, prospectivo	438	-	Cancro da mama, menopausa	Letrozol (51) Anastrozol (387)	-	-	Vitamina D e/ou Cálcio ( $n = 329/438$ )	-	24 meses	Foram reportados efeitos adversos como artralgia, suores e secura vulvovaginal ( $n = 125/438$ ) sem referir existência de associação a suplementos alimentares. Efeitos adversos a nível ósseo foram mais evidentes nos participantes ( $n = 315$ ) submetidos a vitamina D e/ou cálcio (artralgia, dor óssea, inchaço articular e músculo-esquelético) (sem referir o inibidor de aromatase ao qual estavam submetidos). 14 participantes omitiram as doses de vitamina D e/ou cálcio devido a efeitos adversos associados aos mesmos.	Baixa
29. (Khan <i>et al.</i> , 2010)	Estudo coorte prospectivo	60	$n = 47$ (dose alta); $n = 13$ (dose padrão)	Cancro da mama, menopausa	Letrozol	-	Cálcio 1,200 mg/dia + Vitamina D3 600 UI/dia (dose padrão)	Vitamina D3	Grupo dose alta: $C_{25(OH)D} \leq 40$ ng/mL: 50,000 UI/semana	12 semanas	Sem ocorrência de reações adversas, nem casos de hipercalcemia ou cálculos renais. Sem alteração dos níveis plasmáticos do letrozol. Boa segurança.	Baixa

No que refere a suplementos alimentares, a vitamina D3 (600 UI/dia a 50,000 UI/semana) em combinação com o cálcio (1,000 mg/dia) foram os principais suplementos usados simultaneamente com a hormonoterapia em doentes com cancro da mama. Os estudos analisados relativos à administração simultânea de vitamina D3 e do cálcio com os inibidores de aromatase reportaram uma boa tolerância e segurança (Khan *et al.*, 2017; Niravath *et al.*, 2019; Rastelli *et al.*, 2011; Shapiro *et al.*, 2016), sem referência a efeitos adversos significativos, com exceção ao estudo observacional efetuado por Bošković *et al.*, onde 14 doentes declararam omitir as doses de vitamina D e de cálcio devido a reações adversas. Relativamente a alterações no perfil farmacocinético dos fármacos inibidores de aromatase, verificou-se que a administração de vitamina D3 (dose padrão de 600 UI/dia ou dose alta de 4,000 UI/dia) e de cálcio (1 g/dia) em combinação com anastrozol ou letrozol durante um período de 6 meses não alterou os níveis plasmáticos dos fármacos nem das hormonas reprodutivas (Shapiro *et al.*, 2016).

Num estudo cuja intervenção incluiu a administração de tamoxifeno, durante um período de 8 semanas, e a suplementação com vitamina D3 (50,000 UI/semana), não foi reportado qualquer evento adverso (Shahvegharasl *et al.*, 2020).

Outros estudos clínicos avaliaram a suplementação com ácidos gordos essenciais, nomeadamente ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosaexaenóico (DHA) (dose máxima diária 2,58 g EPA + 1,38 g DHA) em combinação com inibidores de aromatase. Estes demonstraram boa tolerância num estudo randomizado, placebo-controlado, efetuado a 44 participantes (Lustberg *et al.*, 2018). Noutro estudo equivalente utilizando uma maior amostra (249 participantes, dos quais 127 no grupo placebo) foram referidos eventos adversos menores e/ou moderados em comparação ao placebo: reações de grau 2 - dores de costas (1), inchaço (2), diarreia (4), fadiga (1), flatulência (1); reações de grau 3 - diarreia (1), dispepsia (1), dores nas extremidades (1) (Hershman *et al.*, 2015).

Outros suplementos alimentares referidos nos estudos clínicos incluem vitamina E (dose máxima diária de 800 UI) administrada simultaneamente com tamoxifeno (Barton *et al.*, 1998; Peralta *et al.*, 2009; Nesaretnam *et al.*, 2010). Em alguns destes estudos não foi reportado o desenvolvimento de eventos adversos significativos, sendo os mais frequentes dores de cabeça, náuseas e fadiga, sem diferenças entre grupos (Barton *et al.*,

1998), nem alterações a nível da função hepática e de outros parâmetros bioquímicos sanguíneos (Nesaretnam *et al.*, 2010). Contudo, num estudo efetuado a 7 doentes recebendo tamoxifeno e submetidas a uma dose diária de 400 mg de Vitamina E, durante 30 dias, Peralta *et al.* reportaram uma diminuição das concentrações plasmáticas do tamoxifeno para níveis subterapêuticos em 4 doentes e ainda alterações da expressão de biomarcadores ( $\uparrow$  ER e  $\uparrow$  PgR) (Peralta *et al.*, 2009).

Adicionalmente, outros suplementos alimentares avaliados em estudos clínicos efetuados a doentes com cancro da mama submetidas à terapia com tamoxifeno foram o DIM (300 mg/dia), óxido de magnésio (400 mg/dia, máximo 1200 mg/dia), suplemento de soja (70-150 mg de isoflavonas de soja/dia) e Yunzhi (*Coriolus versicolor*) (50 mg/Kg de peso corporal), sem referência a eventos adversos significativos (Park *et al.*, 2015; Quella *et al.*, 2000; Thomson *et al.*, 2017; Wong *et al.*, 2005). Contudo, alguns estudos referiram toxicidade a nível gastrointestinal: diarreia associada à suplementação com óxido de magnésio (Park *et al.*, 2015); náuseas, diarreia, vômitos e distensão abdominal associadas ao suplemento de soja (Quella *et al.*, 2000). No estudo efetuado por Thomson e colaboradores verificou-se uma diminuição dos níveis séricos dos metabolitos ativos do tamoxifeno quando se fez suplementação com DIM (endoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno e N-desmetilo-tamoxifeno), mas sem alteração dos níveis hormonais de estradiol e estrona (Thomson *et al.*, 2017).

Em doentes submetidas a tratamento com inibidores de aromatase (anastrozol, letrozol e exemestano) foram ainda avaliados suplementos alimentares contendo sulfato de glucosamina e sulfato de condroitina (1,500 mg/dia e 1,200 mg/dia, respetivamente) reportando efeitos adversos de grau menor (mais frequentes dores de cabeça, dispepsia, náusea e diarreia) sem alterações dos níveis hormonais de estradiol (Greenlee *et al.*, 2013). No estudo de Park *et al.* foi avaliada a co-administração de suplemento de óxido de magnésio (400 mg/dia, máximo 1200 mg/dia) com inibidores de aromatase, tendo sido classificado com boa tolerabilidade e segurança, apesar de ter sido referidos eventos adversos como diarreia (Park *et al.*, 2015). Campbell *et al.* reportaram efeitos adversos de grau I ou II (maioritariamente náusea, xerose, diarreia e visão turva) na administração simultânea de inibidores de aromatase e vitamina B12 (2500 mcg/dia) onde foram (Campbell *et al.*, 2018). Apesar de existir 1 caso de interrupção de tratamento devido à ocorrência de náuseas associadas com a suplementação com

vitamina B12, o suplemento foi considerado como seguro e bem tolerado (Campbell *et al.*, 2018).

Lockwood *et al.* avaliaram a administração de uma combinação de antioxidantes (vitamina C 2850 mg, vitamina E 2500 UI, beta-caroteno 32.5 UI, selênio 387 mcg e outras vitaminas/minerais), ácidos gordos essenciais (ácido linoléico 1.2 g, ácidos gordos polinsaturados n-3 3.5 g) e coenzima Q10 90 mg) num estudo clínico em doentes com cancro da mama submetidas à terapia com tamoxifeno durante um período de 18 meses. Neste estudo não foram registados eventos adversos significativos em nenhum dos participantes, exceto uma tendência para as palmas das mãos apresentarem um tom amarelado e para desenvolverem um paladar a óleo de peixe (Lockwood *et al.*, 1994).

Relativamente a fitoterapia, o mais avaliado foi o extrato de *Cimicifuga racemosa* (ateia, do inglês - *black cohosh*) (40mg/dia, dose máxima 80 mg/dia) em combinação com tamoxifeno e inibidores de aromatase. Apenas em dois estudos foram verificados eventos adversos. Jacobson *et al.* referem tanto efeitos adversos graves (histerectomia, recorrência de cancro da mama) como efeitos adversos menores (obstipação, aumento de peso, hiperplasia do endométrio, dilatação do colo do útero, indigestão, hemorragias vaginais) aquando da associação da *Cimicifuga racemosa* em combinação com tamoxifeno (Jacobson *et al.*, 2001). Com esta mesma associação, Pockaj *et al.* reportaram efeitos adversos mínimos (gastrointestinais, dores musculares e articulares, suores excessivos, calafrios, dores-de-cabeça, ansiedade, dores de estômago, confusão, alterações de humor e pernas pesadas) (Pockaj *et al.*, 2006). Os restantes estudos avaliaram o tamoxifeno como hormonoterapia e não referiram efeitos adversos significativos quando suplementado com *Cimicifuga racemosa*, reportando apenas a referência a 4 situações de eventos adversos de menor gravidade no estudo efetuado por Hernández Muñoz e Pluchino (Hernández Muñoz and Pluchino, 2003). No estudo observacional desenvolvido por Rostock *et al.*, esta combinação foi classificada como “bom” a “muito bom” tolerado (Rostock *et al.*, 2011).

Em dois estudos clínicos, um RCT e em um estudo antes-e-depois, avaliou-se uma decoção de plantas medicinais chinesas denominadas *Yi Shen Jian Gu granules* (YSJG) e *Yishen Jiangu granules* (YSJGG), respetivamente. A combinação de plantas possui

composição idêntica entre os estudos uma vez que ambas possuem *Rehmanniae Radix Praeparata*, *Cuscutae Semen*, *Corni Fructus*, *Angelicae Sinensis Radix*, *Cyperi Rhizoma*, *Chuanxiong Rhizoma*, *Corydalis Rhizoma*, *Trachelospermi Caulis*, *Poria*, *Paeoniae Radix Alba*, diferindo apenas em *Cyathulae Radix* e *Phrymaceae* (YSJGG), *Radix Achyranthis Bidentatae*, *Phryma leptostachya* e *Caulis trachelospermi* (YSJG). Em ambos os estudos, estas foram administradas a doentes com cancro da mama submetidas ao tratamento com inibidores de aromatase por 12 semanas. Após esse período, não se registaram efeitos eventos significantes, apenas sintomas ligeiros a nível gastrointestinal em ambos os estudos, com exceção da interrupção de tratamento no estudo placebo-controlado efetuado por Peng *et al.* devido a diarreia de grau 2 no grupo de intervenção, sem alterações nos valores hormonais de estradiol e da hormona folículo-estimulante (FSH - do inglês, *follicle-stimulating hormone*) (Peng *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2018). Relativamente à expressão de marcadores tumorais, nomeadamente ao antigénio carcinoembrionário (CEA - do inglês, *carcinoembryonic antigen*), ao antigénio tumoral 125 (CA125 - do inglês, *cancer antigen 125*) e ao antigénio tumoral 153 (CA153 - do inglês, *cancer antigen 153*), manteve-se inalterável em ambos os estudos, com exceção do aumento da expressão do marcador CA125 no estudo conduzido por Peng *et al.*. Adicionalmente neste último estudo, foram avaliados alguns parâmetros bioquímicos da função hepática, nomeadamente a alanina aminotransferase (ALAT – do inglês, *alanine aminotransferase*) e a gamma-glutamyltransferase (GGT – do inglês, *gamma-glutamyltransferase*), não se tendo registado alterações (Peng *et al.*, 2018). Ambos estudos classificam as plantas YSJGG e YSJG com boa tolerabilidade.

Os restantes estudos testaram a *Salvia miltiorrhiza* (danshen) (20 mg/Kg de peso corporal) e a *Camellia sinensis* (chá verde) (2 g/dia) em coadministração com o tamoxifeno, durante um período de 6 meses e de 6 semanas, respetivamente. Wong *et al.* não referem qualquer evento adverso associada à planta danshen (Wong *et al.*, 2005), mas Braal *et al.* reportam dores de cabeça, toxicidade gastrointestinal e poliúria de baixa severidade associadas ao chá verde (Braal *et al.*, 2020). Neste último estudo, a farmacocinética do tamoxifeno e dos seus metabolitos foi avaliada não tendo sido reportadas alterações. Neste estudo também se analisaram alguns parâmetros bioquímicos da função hepática, verificando-se um aumento de aspartato

aminotransferase (ASAT - do inglês, *aspartate aminotransferase*), ALAT, GGT e creatinina.

Tocaciu *et al.* submetem doentes com cancro da mama a terapia combinada de tamoxifeno ou letrozol com o suplemento de *Undaria pinnatifida* (wakame) (1 g/dia). Após 3 semanas de intervenção, não foram registados efeitos adversos. Contudo, verificou-se uma diminuição dos níveis plasmáticos de 4-hidroxitamoxifeno e um aumento de endoxifeno (i. e., metabolitos ativos de tamoxifeno) (Tocaciu *et al.*, 2018).

#### 4. DISCUSSÃO

De acordo com a revisão da literatura, a presente revisão sistemática é a primeira revisão que sintetiza possíveis interações avaliadas em termos de segurança i.e., aparecimento de eventos adversos, tais como diminuição da eficácia da hormonoterapia, alteração dos perfis farmacocinéticos e tolerância da combinação de suplementos alimentares e/ou fitoterapia com a terapia endócrina adjuvante em doentes com cancro da mama. As várias revisões previamente publicadas resumem-se a evidências de eficácia e tolerabilidade de suplementos e/ou fitoterapia no alívio dos efeitos adversos associados à hormonoterapia, como é o exemplo do artigo de revisão e meta-análise conduzido por Li *et al.* que aborda o uso de ervas medicinais para o alívio da sudorese noturna provocada pelo uso de determinadas terapias endócrinas para o cancro da mama (Li *et al.*, 2016). Para além destes, determinadas *guidelines* para o tratamento do cancro da mama em mulheres, como a Oncology Nursing Forum Guideline, recomendam a suplementação com determinados produtos como suplementos de soja, *Cimicifuga racemosa*, erva-de-são-joão, melatonina e vitamina E para o alívio de sintomas de sudorese noturna associados a fármacos ou pós-cirurgia (apesar da evidência científica ser considerada muito baixa) (Kaplan *et al.*, 2020). Também a ESMO Clinical Practice Guideline recomenda a toma de uma dose adequada de suplementos de cálcio e de vitamina D a doentes submetidos a tratamento com fármacos inibidores de aromatase devido ao risco aumentado de perda de densidade óssea (Cardoso *et al.*, 2019).

No decorrer da análise dos resultados, foram encontradas algumas inconsistências, nomeadamente em estudos efetuados sob condições idênticas e que reportaram resultados diferentes, como acontece no caso da planta *Cimicifuga racemosa*. Num

estudo observacional, Rostock *et al.* reportaram que não foram observados eventos adversos no total dos participantes ( $n = 50$ ) (Rostock *et al.*, 2011). Em outros 2 estudos clínicos foram reportadas eventos adversos mínimos, Pockaj *et al.* avaliou a combinação de tamoxifeno ( $n = 88$ ), ou fármacos inibidores de aromatase ( $n = 22$ ), com *Cimicifuga racemosa* num estudo controlado com placebo, referindo eventos adversos mínimos semelhantes entre os grupos (Pockaj *et al.*, 2006). Num estudo clínico controlado envolvendo 136 participantes foram reportadas 4 situações de efeitos adversos de menor gravidade (Hernández Muñoz and Pluchino, 2003). Contudo, Jacobson *et al.* refere eventos adversos graves (histerectomia, recorrência de cancro da mama) num estudo controlado com placebo efetuado a 85 doentes durante 60 dias onde avaliou a associação de *Cimicifuga racemosa* com tamoxifeno (Jacobson *et al.*, 2001). Estes resultados podem ser explicados com base nos efeitos de toxicidade associados ao tamoxifeno devidos à ação antiestrogénica e estrogénica, uma vez que a toma deste fármaco está relacionada a um aumento da incidência de neoplasia secundária do endométrio em mulheres (Yang *et al.*, 2013; Cronin-Fenton *et al.*, 2014).

Lockwood *et al.* avaliaram uma combinação de antioxidantes, ácidos gordos essenciais e coenzima Q10 num estudo clínico em doentes com cancro da mama submetidas a tamoxifeno durante um período de 18 meses. Não foram observados eventos adversos significativos em nenhum dos participantes (Lockwood *et al.*, 1994); contudo este não refere quantos participantes estavam efetivamente a ser submetidos a hormonoterapia (neste caso, com tamoxifeno). Os presentes resultados demonstraram que a utilização de suplementos alimentares de composição múltipla e variada é recorrente e que não existem estudos clínicos viáveis que garantam a segurança dos mesmos.

Relativamente à avaliação de interações medicamentosas pela avaliação de parâmetros farmacocinéticos, Peralta *et al.* referem uma possível capacidade de interferência da vitamina E no efeito terapêutico do tamoxifeno, uma vez que detectou em 4/7 doentes uma diminuição das concentrações plasmáticas do tamoxifeno para níveis subterapêuticos (Peralta *et al.*, 2009). Também Thomson *et al.* reportaram uma diminuição dos níveis séricos dos metabolitos ativos do tamoxifeno no estudo randomizado, duplo-cego comparando com placebo ( $n = 65$ ) com o DIM ( $n = 65$ ) (Thomson *et al.*, 2017).

O tamoxifeno é um pró-fármaco e sofre ativação metabólica via citocromo P450 (CYP - do inglês, *cytochrome*) com formação dos metabolitos ativos, 4-hidroxi-tamoxifeno (sintetizado pelo CYP2D6) e N-desmetil-tamoxifeno (sintetizado pelo CYP3A4/5), sendo este último oxidado a 4-hidroxi-N-desmetil-tamoxifeno (endoxifeno). Ambos os compostos, o endoxifeno e o 4-hidroxi-tamoxifeno, possuem 300-100 vezes maior capacidade antiestrogénica do que o próprio tamoxifeno. Contudo, as concentrações plasmáticas do endoxifeno no estado estacionário são 5-10 vezes superiores às concentrações plasmáticas de 4-hidroxi-tamoxifeno, fazendo do endoxifeno o metabolito mais potente do tamoxifeno (Lammers *et al.*, 2010; Seruga and Amir, 2010).

A explicação apresentada por Peralta *et al.* relativamente à diminuição das concentrações plasmáticas do tamoxifeno para níveis subterapêuticos relacionada com a administração de vitamina E, assenta no mecanismo de metabolização do tamoxifeno. Peralta *et al.* explicam que vitamina E é um indutor enzimático de citocromo CYP3A4 e pressupõem que, em excesso, diminui os níveis plasmáticos do tamoxifeno por favorecer a metabolização do tamoxifeno via CYP3A4, em vez da via principal de bioativação do mesmo (pelo CYP2D6) (Peralta *et al.*, 2009). Contudo, Peralta *et al.* não avaliaram os níveis plasmáticos dos metabolitos ativos do tamoxifeno, não sendo possível estabelecer uma relação direta entre os resultados obtidos e a diminuição do efeito terapêutico do tamoxifeno devido à administração de vitamina E. de acordo com estas considerações, serão necessários realizar mais estudos clínicos com amostras superiores para comprovar tal hipótese.

Thomson *et al.* reportaram uma diminuição dos níveis séricos dos metabolitos ativos do tamoxifeno quando administrado com o DIM num período de 12 meses, sem conseguirem determinar o significado clínico destes resultados (Thomson *et al.*, 2017). Como supracitado, a conversão enzimática do metabolito primário N-desmetil-tamoxifeno em endoxifeno é determinante na ação antiestrogénica do tamoxifeno. Existem evidências que sugerem que a atividade da enzima CYP2D6 é parcialmente determinada pela presença de polimorfismos genéticos que podem resultar em diferentes capacidades de metabolização (Lammers *et al.*, 2010). A atividade do CYP2D6 pode ser reduzida em função da presença de variantes genéticas ou de fármacos inibidores da CYP2D6, como certos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs - do inglês, *selective serotonin reuptake inhibitors*) (p. ex. paroxetina,

fluoxetina), podendo diminuir os níveis plasmáticos do endoxifeno (Lammers *et al.*, 2010; NCCN, 2020). Thomson *et al.* não testaram a presença de polimorfismo no gene CYP2D6 nos participantes. Contudo, tendo sido o método de randomização adequado, que por sua vez diminui o risco de erro associado a esta problemática, e não existindo outros estudos que refutem a ideia, deduz-se que pode efetivamente existir uma relação da administração de DIM com a diminuição da eficácia do tamoxifeno.

Relativamente à avaliação da qualidade dos estudos, a maioria apresentou uma qualidade global de nível baixo, com exceção dos RCTs de Peng *et al.*, Rastelli *et al.*, e Barton *et al.*. O resultados decorrentes de estudos com baixo nível de qualidade devem ser considerados com alguma precaução. Contudo, é importante referir que a qualidade dos estudos não possui grande influência para esta revisão, na medida em que a maioria dos critérios de avaliação aplicados aos estudos estão maioritariamente relacionados com os resultados da eficácia da terapia hormonal dos estudos clínicos do que propriamente o objetivo desta revisão.

O presente estudo possui evidentes limitações. A primeira refere-se à não inclusão de estudos clínicos publicados em todos os idiomas, tendo sido esta revisão limitada a artigos redigidos em língua perceptível aos autores (i. e., português, inglês, espanhol e francês) o que pode originar viés de publicação. Da pesquisa sistemática obteve-se uma série de estudos muito heterogêneos, que os autores optaram por manter dada a escassa informação existente sobre o tema em estudo. No entanto, este facto apenas permitiu uma análise qualitativa da síntese da informação. Por último, a falta de qualidade metodológica da maioria dos estudos não permite retirar conclusões fiáveis relativamente à evidência científica.

## 5. CONCLUSÃO

Os dados presentes nesta revisão demonstram que existe um nível baixo de informação no que refere à avaliação farmacocinética dos fármacos utilizados em cada estudo clínico. A interferência na absorção, metabolismo e eliminação dos fármacos pode resultar em reações de ativação do fármaco, potenciação ou diminuição (por inativação) do efeito terapêutico, assim como, alteração do perfil de toxicidade do mesmo, condicionando a eficácia do fármaco e pondo em risco a saúde do doente. Os parâmetros farmacocinéticos, como o volume de distribuição e *clearance* do fármaco são importantes para determinar a efetividade, segurança dos fármacos, e, por isso, imperativos de inclusão em estudos clínicos cuja intervenção envolva a administração de 2 ou mais substâncias passíveis de sofrer interações medicamentosas. A realização de estudos com melhor qualidade metodológica originará a obtenção de resultados mais robustos e permitirá avaliar melhor a evidência científica disponível.

Por fim, é importante referir que, apesar de não terem sido estudadas nesta revisão as potenciais vantagens da utilização de suplementos alimentares e/ou fitoterapia em associação com hormonoterapia, esta associação pode efetivamente contribuir para a redução de efeitos adversos, e até, na promoção da eficácia da hormonoterapia. Contudo, é essencial que a utilização de suplementos alimentares e/ou fitoterapia seja controlada, contínua e extensivamente avaliada através da realização de estudos clínicos adicionais que comprovem a sua segurança, principalmente em doentes submetidas a tratamentos por longos períodos de tempo, como é no caso da hormonoterapia no cancro da mama.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- Afonso, N. and Dionísio, M. R. (2017). Tratamento sistémico do cancro da mama luminal/HER2 negativo. *In: Permanyer (ed.) 100 Perguntas Chave no Cancro da Mama. 2ª ed., pp.*
- American Cancer Society, A. 2019. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. *American Cancer Society. Atlanta, Georgia.*
- Barton, D. L., *et al.* (1998). Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*, 16, (2) **pp.** 495-500.
- Beaujard, J., *et al.* (2016). *Cancers du sein /du diagnostic au suivi* [Online]. Available: e-cancer.fr [Accessed 19/11/2020 2020].
- Bošković, L., *et al.* (2017). Bone health and adherence to vitamin D and calcium therapy in early breast cancer patients on endocrine therapy with aromatase inhibitors. *Breast*, 31, **pp.** 16-19.
- Braal, C. L., *et al.* (2020). Influence of green tea consumption on endoxifen steady-state concentration in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*, 184, (1) **pp.** 107-113.
- Bui, K. T., *et al.* (2020). Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, (3) **pp.** Cd013538.
- Campbell, A., *et al.* (2018). Single arm phase II study of oral vitamin B12 for the treatment of musculoskeletal symptoms associated with aromatase inhibitors in women with early stage breast cancer. *Breast J*, 24, (3) **pp.** 260-268.
- Cardoso, F., *et al.* (2019). Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30, **pp.** 1194-1220.
- Cardoso, F., *et al.* (2020). 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*, 31, (12) **pp.** 1623-1649.
- Castedo, S. and Cardoso, M. J. (2017). Cancro hereditário da mama: testes genéticos, aconselhamento e seguimento de portadores. *In: Permanyer (ed.) 100 Perguntas Chave no Cancro da Mama. 2ª ed., pp.*
- Cronin-Fenton, D. P., Damkier, P. and Lash, T. L. (2014). Metabolism and transport of tamoxifen in relation to its effectiveness: new perspectives on an ongoing controversy. *Future Oncol*, 10, (1) **pp.** 107-122.

- ECIS, E. C. I. S. 2020. Estimates of cancer incidence and mortality 2020. European Union: European Cancer Information System.
- ESMO, E. S. f. M. O. (2021). *ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: BREAST CANCER* [Online]. Available: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer-2021>].
- Fund, A. (2013). Guias ESMO/ACF para o Paciente baseadas nas diretrizes para a Prática Clínica ESMO. **pp.**
- Greenlee, H., *et al.* (2013). Phase II study of glucosamine with chondroitin on aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 21, (4) **pp.** 1077-1087.
- Hernández Muñoz, G. and Pluchino, S. (2003). Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas*, 44 Suppl 1, **pp.** S59-65.
- Hershman, D. L., *et al.* (2015). Randomized Multicenter Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for the Control of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Pain: SWOG S0927. *J Clin Oncol*, 33, (17) **pp.** 1910-1917.
- IARC, I. A. f. R. o. C. 2020. Globocan 2020: Breast. Dezembro 2020 ed.: The Global Cancer Observatory.
- INCa, I. N. d. C. (2013). *Les traitements des cancers du sein* [Online]. Available: <https://www.e-cancer.fr/>.
- Infarmed. (2021a). *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](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia).
- Infarmed. (2021b). *Infomed - Base de dados de medicamentos de uso humano* [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> [Accessed 10 Abril 2021].
- Jacobson, J. S., *et al.* (2001). Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 19, (10) **pp.** 2739-2745.
- Kaplan, M., *et al.* (2020). ONS Guidelines™ for Cancer Treatment-Related Hot Flashes in Women With Breast Cancer and Men With Prostate Cancer. *Oncol Nurs Forum*, 47, (4) **pp.** 374-399.

- Khan, Q. J., *et al.* (2017). Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms in women with breast cancer receiving adjuvant letrozole. The VITAL trial. *Breast Cancer Res Treat*, 166, (2) pp. 491-500.
- Khan, Q. J., *et al.* (2010). Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 119, (1) pp. 111-118.
- Lammers, L. A., *et al.* (2010). The impact of CYP2D6-predicted phenotype on tamoxifen treatment outcome in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 103, (6) pp. 765-771.
- Li, Y., *et al.* (2016). Herbal Medicine for Hot Flushes Induced by Endocrine Therapy in Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, pp. 1327251.
- Liberati, A., *et al.* (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 339, pp. b2700.
- Link, A. R., *et al.* (2013). Use of Self-Care and Practitioner-Based Forms of Complementary and Alternative Medicine before and after a Diagnosis of Breast Cancer. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, pp. 301549.
- Lockwood, K., *et al.* (1994). Apparent partial remission of breast cancer in 'high risk' patients supplemented with nutritional antioxidants, essential fatty acids and coenzyme Q10. *Mol Aspects Med*, 15 Suppl, pp. s231-240.
- Lustberg, M. B., *et al.* (2018). Randomized placebo-controlled pilot trial of omega 3 fatty acids for prevention of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain. *Breast Cancer Res Treat*, 167, (3) pp. 709-718.
- MacGregor, C. A., *et al.* (2005). A randomised double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. *Eur J Cancer*, 41, (5) pp. 708-714.
- Merino Bonilla, J. A., Torres Tabanera, M. and Ros Mendoza, L. H. (2017). Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiología*, 59, (5) pp. 368-379.
- NCCN, N. C. C. N. (2020). *Breast Cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology* [Online]. Available: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) [2021].

- Nesaretnam, K., *et al.* (2010). Effectiveness of tocotrienol-rich fraction combined with tamoxifen in the management of women with early breast cancer: a pilot clinical trial. *Breast Cancer Res*, 12, (5) pp. R81.
- NIH, N. C. I. (2021a). *Hormone Therapy for Breast Cancer* [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet> [Accessed 17 Novembro 2020].
- NIH, N. C. I. (2021b). *Study Quality Assessment Tools* [Online]. Available: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> [Accessed 1 Junho 2021].
- NIH, N. I. o. H. (2021c). *Breast Cancer: Health Professional Version* [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp> 2021].
- Niravath, P., *et al.* (2019). Randomized controlled trial of high-dose versus standard-dose vitamin D3 for prevention of aromatase inhibitor-induced arthralgia. *Breast Cancer Res Treat*, 177, (2) pp. 427-435.
- Oliveira, C., *et al.* 2007. Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro da mama.
- Park, H., *et al.* (2011). A pilot phase II trial of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes in breast cancer patients. *Support Care Cancer*, 19, (6) pp. 859-863.
- Park, H., *et al.* (2015). North Central Cancer Treatment Group N10C2 (Alliance): a double-blind placebo-controlled study of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes. *Menopause*, 22, (6) pp. 627-632.
- Pashayan, N., *et al.* (2020). Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Clinical Oncology*, pp.
- Peng, N., *et al.* (2018). Effects of the Chinese medicine Yi Shen Jian Gu granules on aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: A randomized, controlled clinical trial. *Breast*, 37, pp. 18-27.
- Peralta, E. A., *et al.* (2009). Vitamin E increases biomarkers of estrogen stimulation when taken with tamoxifen. *J Surg Res*, 153, (1) pp. 143-147.
- Pockaj, B. A., *et al.* (2006). Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol*, 24, (18) pp. 2836-2841.

- Quella, S. K., *et al.* (2000). Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol*, 18, (5) pp. 1068-1074.
- Rastelli, A. L., *et al.* (2011). Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*, 129, (1) pp. 107-116.
- Rodrigues, H. L. 2009. Interações Medicamentosas e minimização do risco. *Boletim de Farmacovigilância*.
- Rostock, M., *et al.* (2011). Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints - a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol*, 27, (10) pp. 844-848.
- Senkus, E., *et al.* (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, pp. v8-30.
- Seruga, B. and Amir, E. (2010). Cytochrome P450 2D6 and outcomes of adjuvant tamoxifen therapy: results of a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 122, (3) pp. 609-617.
- Shahvegharasl, Z., *et al.* (2020). Effects of cholecalciferol supplementation on serum angiogenic biomarkers in breast cancer patients treated with tamoxifen: A controlled randomized clinical trial. *Nutrition*, 72, pp. 110656.
- Shapiro, A. C., *et al.* (2016). Randomized, blinded trial of vitamin D3 for treating aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms (AIMSS). *Breast Cancer Res Treat*, 155, (3) pp. 501-512.
- Subramani, R. and Lakshmanaswamy, R. (2017). Complementary and Alternative Medicine and Breast Cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 151, pp. 231-274.
- Thomson, C. A., *et al.* (2017). A randomized, placebo-controlled trial of diindolylmethane for breast cancer biomarker modulation in patients taking tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment*, 165, (1) pp. 97-107.
- Tocaciu, S., *et al.* (2018). The Effect of *Undaria pinnatifida* Fucoidan on the Pharmacokinetics of Letrozole and Tamoxifen in Patients With Breast Cancer. *Integr Cancer Ther*, 17, (1) pp. 99-105.
- Tsai, Y. T., Lai, J. N. and Wu, C. T. (2014). The use of Chinese herbal products and its influence on tamoxifen induced endometrial cancer risk among female breast

- cancer patients: a population-based study. *J Ethnopharmacol*, 155, (2) **pp.** 1256-1262.
- Wang, S., Lin, H. and Cong, W. (2019). Chinese Medicines Improve Perimenopausal Symptoms Induced by Surgery, Chemoradiotherapy, or Endocrine Treatment for Breast Cancer. *Front Pharmacol*, 10, **pp.** 174.
- Wong, C. K., *et al.* (2005). Immunomodulatory activities of Yunzhi and Danshen in post-treatment breast cancer patients. *Am J Chin Med*, 33, (3) **pp.** 381-395.
- Yang, G., *et al.* (2013). Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacol Ther*, 139, (3) **pp.** 392-404.
- Zhang, X., *et al.* (2018). Chinese Medicine Yishen Jiangu Granules ( ) on Aromatase Inhibitor-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Chin J Integr Med*, 24, (11) **pp.** 867-872.

## ANEXOS

### **Anexo 1: Estratégias de pesquisa**

Estratégia de pesquisa utilizada nas bases de dados Pubmed e Web of Science:

(breast) AND (cancer\* OR neoplasm\* OR carcinoma\* OR tumor\* OR tumour\*) AND ("hormone therap\*" OR "endocrine therap\*" OR "aromatase inhibitor\*" OR "tamoxifen" OR "letrozole") AND (phytotherap\* OR supplement OR herbal\* OR plant medicinal\*) AND (clinical) NOT (animal OR in vitro OR culture)”

Estratégia de pesquisa utilizada na base de dados ClinicalTrials.gov:

“*condition or disease*”: breast cancer

“*other terms*”: (hormone therap\* OR endocrine therap\* OR aromatase inhibitor\* OR tamoxifen OR letrozole) AND (phytotherap\* OR supplement OR herbal\* OR plant medicinal\*)

Estratégia de pesquisa utilizada na base de dados Scielo: (supplement OR phytotherap\* OR herbal\* OR plant medicinal\*) AND (hormone therap\* OR endocrine therap\*)

**Anexo 2: Critérios de avaliação de qualidade dos estudos – Avaliação NIH**

**Tabela 5 Critérios de avaliação da qualidade de estudos controlados de intervenção**

<b>Critério</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Outro (ND*, NA*, NR*)</b>
1. O estudo é descrito como randomizado, estudo randomizado, estudo clínico randomizado ou RCT*?			
2. O método de randomização é adequado?			
3. A atribuição do tratamento foi oculta?			
4. O tratamento dos grupos foi ocultado aos intervenientes do estudo (participantes e investigadores)?			
5. As intervenções foram ocultadas dos avaliadores de resultados?			
6. Os grupos de participantes possuem características idênticas a um nível que não afete os resultados (p. ex. características demográficas, fatores de risco, condições de co-morbilidade)?			
7. A taxa de desistência relativamente ao número inicial de participantes no estudo foi igual ou inferior a 20%?			
8. A diferença da taxa de desistência (entre os grupos de tratamento) até ao fim do estudo teve uma percentagem de 15% ou menos?			
9. A taxa de adesão aos protocolos de intervenção para cada grupo de tratamento foi alta?			
10. Foram evitadas outras intervenções, ou atribuídas de forma similar, nos grupos de tratamento (p. ex., tratamentos similares em segundo plano)?			
11. Os resultados foram obtidos através da utilização de métodos válidos e de confiança, assim como aplicados consistentemente a todos os participantes do estudo?			
12. Os autores relataram que o tamanho da amostra foi grande o suficiente de modo a detetar diferenças nos diversos resultados entre os grupos com pelo menos 80% de poder?			
13. Os resultados foram relatados e a análise dos sub-grupos foram pré-especificados?			
14. Os resultados foram analisados por intenção de tratar?			

\*ND – não determinado; NA – não aplicável; NR – não relatado; RCT - ensaios clínicos randomizados controlados (do inglês, *randomized controlled trials*)

**Tabela 6 Critérios de avaliação da qualidade de estudos observacionais de coorte e estudos transversais**

<b>Critério</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Outro (ND*, NA*, NR*)</b>
1. A questão de pesquisa, ou o objetivo do estudo foram especificados com clareza?			
2. A população do estudo foi especificada e definida com clareza?			
3. A taxa de participantes elegíveis foi igual ou superior a 50%?			
4. Todos os participantes foram selecionados ou recrutados da mesma população ou uma idêntica população (incluindo o mesmo período de tempo)? Os critérios de inclusão e exclusão do estudo foram previamente especificados e aplicados uniformemente a todos os participantes?			
5. Foram providenciadas as estimativas relativas ao tamanho da amostra, poder do estudo, ou à variância e efeito?			
6. Para a análise deste estudo, a exposição de interesse foi avaliada antes da avaliação dos resultados?			
7. O prazo de tempo foi suficiente para verificar possíveis associações entre a exposição e os resultados?			
8. Para exposições que podem variar em quantidade ou nível, o estudo examinou diferentes níveis de exposição como os relatados nos resultados (p. ex., categorias de exposição, variáveis de exposição contínua)?			
9. As medidas de exposição (variáveis independentes) foram definidas com clareza, validade, confiança e aplicadas consistentemente a todos os participantes do estudo?			
10. As exposições foram avaliadas mais do que uma vez ao longo do tempo?			
11. As medidas dos resultados (variáveis independentes) foram definidas com clareza, validade, confiança e aplicadas consistentemente a todos os participantes do estudo?			
12. O estado de exposição dos participantes foi ocultado dos investigadores dos resultados?			
13. A perda do acompanhamento após o início do estudo foi igual ou inferior a 20%?			
14. As variáveis confundidoras foram medidas e ajustadas estatisticamente para o impacto na relação entre exposições e resultados?			

\*ND – não determinado; NA – não aplicável; NR – não relatado

**Tabela 7 Critérios de avaliação da qualidade de estudos antes e depois sem grupo controlo**

<b>Critério</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Outro (ND*, NA*, NR*)</b>
1. A questão ou o objetivo do estudo foram especificados com clareza?			
2. Os critérios de elegibilidade utilizados para a seleção dos participantes da população foram especificados e definidos com clareza?			
3. Os participantes são representativos da população geral ou clínica de interesse para o estudo?			
4. Todos os participantes elegíveis pelos critérios pré-especificados foram incluídos no estudo?			
5. O tamanho da amostra permite atribuir confiança aos resultados obtidos?			
6. A intervenção do estudo foi descrita com clareza e distribuída de forma consistente pela população do estudo?			
7. As medidas dos resultados foram pré-especificadas, definidas com clareza, validade, fiabilidade e aplicadas consistentemente a todos os participantes do estudo?			
8. Os avaliadores dos resultados foram ocultados da exposição/intervenção efetuada aos participantes?			
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?			
10. Os métodos estatísticos examinaram as mudanças na avaliação dos resultados antes e depois da intervenção? Foram feitos testes que fornecem valores de <i>p</i> para pré-pós alterações?			
11. Os resultados de interesse foram avaliados em múltiplos momentos antes e após a intervenção?			
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?			

\*ND – não determinado; NA – não aplicável; NR – não relatado

**Anexo 3: Qualidade dos estudos incluídos**

**Tabela 8 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos**

Referência	Tipo de estudo	Tabela	Número do critério da avaliação														Classificação global
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
(Barton <i>et al.</i> , 1998)	RCT* cruzado	5	S	S	S	S	S	S	S	S	NR	S	S	S	S	S	Boa
(Bošković <i>et al.</i> , 2017)	Estudo de coorte prospectivo	6	S	S	S	S	N	S	S	NA	S	S	S	NA	S	N	Baixa
(Braal <i>et al.</i> , 2020)	RCT* cruzado	5	S	NR	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	Razoável (não se considera a falta de ocultação originária de alto risco de viés uma vez que o resultado é uma medida laboratorial; no entanto seria melhor que os investigadores estivessem ocultos)
(Campbell <i>et al.</i> , 2018)	Estudo antes-e-depois com intervenção	7	S	S	S	S	S	S	S	NR	S	S	S	S	-	-	Razoável
(Greenlee <i>et al.</i> , 2013)	Estudo antes-e-depois com intervenção	7	S	S	S	S	NR	S	S	NR	N	S	S	S	-	-	Baixa
(Hernández Muñoz and Pluchino, 2003)	RCT*	5	S	NR	N	N	N	S	S	S	S	S	S	NR	NA	S	Baixa
(Hershman <i>et al.</i> , 2015)	RCT*	5	S	NR	NR	S	NR	S	S	S	S	NR	S	S	S	N	Baixa
(Jacobson <i>et al.</i> , 2001)	RCT*	5	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	Baixa
(Khan <i>et al.</i> , 2010)	Estudo coorte prospectivo	6	S	S	NR	S	N	S	S	NA	S	S	S	NR	S	N	Baixa
(Khan <i>et al.</i> , 2017)	RCT*	4	S	NR	NR	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	Baixa
(Lockwood <i>et al.</i> , 1994)	Estudo antes-e-depois com	7	S	S	S	NR	NR	S	S	N	S	S	S	S	-	-	Baixa

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

	intervenção																	
(Lustberg <i>et al.</i> , 2018)	RCT*	5	S	S	S	S	NR	S	S	S	S	NR	S	NR	NA	S		Baixa
(MacGregor <i>et al.</i> , 2005)	RCT*	5	NR	NR	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S		Baixa
(Nesaretnam <i>et al.</i> , 2010)	CT*	5	N	N	N	S	S	S	S	S	S	NR	S	N	NA	S		Baixa
(Niravath <i>et al.</i> , 2019)	CT*	5	N	NR	N	N	N	S	S	S	NR	S	S	S	NA	S		Baixa
(Park <i>et al.</i> , 2011)	Estudo antes-e-depois com intervenção	7	S	S	S	NR	S	S	S	N	S	S	S	NR	-	-		Baixa
(Park <i>et al.</i> , 2015)	RCT*	5	S	N	NR	S	NR	S	S	S	S	S	S	S	S	N		Baixa
(Peng <i>et al.</i> , 2018)	RCT*	5	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NA	S		Boa
(Peralta <i>et al.</i> , 2009)	Estudo antes-e-depois com intervenção	6	S	S	S	NR	N	S	S	NR	S	S	N	NA	-	-		Baixa
(Pockaj <i>et al.</i> , 2006)	CT* cruzado	5	S	NR	NR	S	S	S	N	S	NR	S	S	S	S	N		Baixa
(Quella <i>et al.</i> , 2000)	RCT* cruzado	5	S	N	NR	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S		Baixa
(Rastelli <i>et al.</i> , 2011)	RCT*	5	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S		Boa
(Rostock <i>et al.</i> , 2011)	Estudo antes-e-depois com intervenção	7	S	S	S	NR	NR	S	S	NR	N	S	S	NA	-	-		Baixa
(Shahvegharasl <i>et al.</i> , 2020)	RCT*	5	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	N		Baixa
(Shapiro <i>et al.</i> , 2016)	RCT*	5	S	NR	NR	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NA	N		Baixa
(Thomson <i>et al.</i> , 2017)	RCT*	5	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	NA	S		Baixa
(Tocaciu <i>et al.</i> ,	Estudo antes-e-	7	S	S	S	NR	NR	S	S	NR	S	S	NA	NA	-	-		Baixa

Fitoterapia e suplementos alimentares no cancro da mama, eventos adversos e interações com hormonoterapia: uma revisão sistemática

2018)	depois com intervenção																
(Wong <i>et al.</i> , 2005)	Estudo antes-e-depois com intervenção	7	S	S	S	NR	NR	S	S	NR	S	S	S	NA	-	-	Baixa
(Zhang <i>et al.</i> , 2018)	Estudo antes-e-depois com intervenção	7	S	S	S	NR	NR	S	S	NR	S	S	S	S	-	-	Baixa

\*S – sim; N – não; ND – não determinado; NA – não aplicável; NR – não relatado; RCT - ensaios clínicos randomizados controlados (do inglês, *randomized controlled trials*); CT - ensaios clínicos controlados (do inglês, *controlled trials*)