

Estudo clínico para avaliação do Imunomodulador Canova® na terapêutica de pacientes oncológicos considerados FPT — Fora de Possibilidade Terapêutica

Cabral, MP; Soffritti, EM; Nader, JR.

Fundação Amor — Entidade Filantrópica de Combate a Dor do Câncer, Juiz de Fora MG

Resumo

O presente estudo avaliou a resposta terapêutica obtida com o uso do imunomodulador Canova® em pacientes com câncer e fora de possibilidade terapêutica (FPT), abrangendo aspectos clínicos e laboratoriais. Os resultados evidenciaram melhora do estado geral, aumento da sobrevida, além de mudança no perfil laboratorial. Sugerindo significância considerável deste medicamento na abordagem de pacientes oncológicos FPT e incitando novos estudos.

Palavras-chave: Câncer, pacientes oncológicos, fora de possibilidade terapêutica, Imunomodulador Canova®.

Introdução

O número de pacientes com câncer está aumentando em todo o mundo. Dos 9 milhões de casos novos estimados, mais da metade encontra-se nos países em desenvolvimento e a maioria destes pacientes tem doença avançada quando da ocasião do diagnóstico. Para eles — considerados fora de possibilidade terapêutica (FPT) —, a única opção real de tratamento é o alívio da dor e os cuidados paliativos. A expectativa é que a mortalidade por câncer continue a aumentar mundialmente, principalmente devido ao progressivo aumento de idade da população e ao tabagismo.

Os pacientes FPT por câncer são um grande problema de ordem humana e social, em que o profissional que trata a doença defronta-se com um quadro dramático de sofrimento e com enorme dificuldade para aliviá-lo.

Inserido na busca de novas formas de tratamento que possibilitem aumentar as condições de dignidade no decurso da doença oncológica, o presente estudo avaliou no campo clínico a resposta terapêutica obtida com o uso do Método Canova® em pacientes oncológicos e FPT. (1, 2, 5)

Fundamentos teóricos

Uma das necessidades estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde — OMS em suas recomendações para prevenção e controle do câncer foi a prestação de cuidados paliativos aos pacientes fora de terapia anti-tumoral específica. Isso, mais do que um desafio profissional e do próprio sistema de saúde, torna-se uma necessidade imperiosa no nosso meio. (1)

O acompanhamento dos pacientes FPT por câncer é realizado pelos profissionais da Clínica de Dor e Cuidados Paliativos de Juiz de Fora (MG), em conjunto com o oncologista assistente.(3,5,6)

Cuidados paliativos são cuidados ativos totais prestados a pacientes e às suas famílias quando fica estabelecido que o doente já não se beneficiará de tratamento anti-tumoral. Neste momento, o enfoque terapêutico é voltado para a qualidade de vida, o controle dos sintomas do doente, prolongamento da sobrevida e o alívio do sofrimento humano integrado pelo caráter trans, multi e interdisciplinar dos cuidados paliativos.

Dos pacientes com doença avançada, mais de dois terços sentem dor. O controle do quadro algico (dor) pode ser alcançado por meio de um tratamento individualizado com as abordagens medicamentosa, anestésica, neurocirúrgica, psicológica e comportamental ajustadas às necessidades do paciente. considerado fora de possibilidade terapêutica (FPT) (1)

Para aumentar as possibilidades de atuação dos profissionais envolvidos com a abordagem da dor e cuidados paliativos, outras alternativas têm sido propostas, levando em consideração os mecanismos naturais de defesa do hospedeiro.

Neste campo, têm-se pesquisado novas drogas anti-neoplásicas e de melhora do prognóstico. As aplicações crescentes das terapias biológicas são o resultado de uma melhor compreensão dos mecanismos básicos de defesa anti-tumoral. A imunoterapia com células T tem sido estudada intensamente com base no conhecimento de que as mesmas desempenham papel fundamental no controle do crescimento tumoral. (7)

Inserem-se neste contexto os modificadores de resposta biológica — MRB, também denominados biomoduladores. São uma classe de agentes anti-neoplásicos que apresentam a habilidade de modificar a resposta imune ao tumor. Um agente pode ser classificado como MRB caso atue em pelo menos um dos seguintes mecanismos: a) aumento direto da resposta anti-tumoral do hospedeiro, promovendo o aumento do número ou da atividade das células efectoras, ou ainda, produção de mediadores solúveis como as citocinas; b) redução dos mecanismos supressores, promovendo o aumento indireto da resposta imune do hospedeiro ao tumor; c) aumento das defesas do hospedeiro através do seu efeito como mediador natural ou sintético das respostas imunes; d) modificações das características de membrana das células tumorais, de forma a aumentar sua imunogenicidade ou alterar seus padrões de disseminação metastática, ou, por fim, torná-las mais susceptíveis à destruição por mecanismos imunológicos e agentes citotóxicos. (7,11)

Imunomodulador Canova®

O Imunomodulador Canova® é um medicamento de formulação homeopática. O produto caracteriza-se por diluições associadas de *Aconitum napellus*, *Arsenicum album*, *Bryonia Alba*, *Lachesis muta* e *Thuya occidentalis*, substâncias conhecidas da farmacopéia brasileira. A combinação e a seqüência de dinamização é essencial para se chegar ao produto final. Não apresenta toxicidade, genotoxicidade ou mutagenicidade identificável em nível cromossômico de linfócitos humanos.

Este medicamento vem sendo utilizado em situações nas quais o sistema imune encontra-se alterado, como em pacientes oncológicos e também em portadores de HIV. O uso do Canova® em pacientes portadores de diversas neoplasias visa melhorar em todos seus parâmetros de qualidade de vida —

diminuição da dor, volta do paciente ao convívio social e melhora da sobrevida geral quando comparada à literatura.

Conforme estudos *in vitro* e *in vivo*, o medicamento é capaz de aumentar a resposta imune através de alterações funcionais e estruturais nos macrófagos, que passam a apresentar estrutura característica de célula ativada, como citoplasma frouxo, com projeções celulares numerosas, núcleo rico em eucromatina e aumento substancial do volume citoplasmático; a partir daí, estimulam os linfócitos, aumentando o poder citolítico dos mesmos. Além disso, com o uso do medicamento ocorre redistribuição de algumas moléculas como integrinas alfa e beta-1, filamentos de actina e receptores Fc, com detecção da atividade da enzima NADH-oxidase, enzima que caracteriza macrófagos ativadas (Universidade Estadual do Rio de Janeiro). Alterações fisiológicas são detectadas em apenas 48 horas, quando os macrófagos já mostram uma produção diminuída de TNF alfa. (Piemonte, M. 2000). A diminuição do TNF-alfa (citoxina que provoca caquexia), pode ser responsável pelo melhor estado geral do paciente, fato já comprovado com o uso de medicamento *in vitro*. (4, 8, 9, 10, 11, 12)

Objetivo geral

Estudar a ação terapêutica do imunomodulador Canova® em pacientes oncológicos e FPT, abrangendo melhora do estado geral, qualidade de vida, seguimento laboratorial.

Objetivo específico

Avaliar a ação medicamentosa do Canova®. No campo clínico, por intermédio de avaliação de exame físico detalhado, com destaque para peso, ganho de massa muscular, melhora do apetite, redução da sintomatologia (dor, náuseas e vômitos, hiporexia, astenia, perda da condição de cuidar de si mesmo) e possibilidade de redução da dose dos analgésicos opióides. Em nível laboratorial, avaliar o seguimento mensal dos valores de hemograma completo, pseudocolinesterase plasmática, GGT, LDH, TGO, TGP, fosfatase alcalina, proteínas totais e frações.

Material e metodologia

O Canova® foi fornecido pela Canova do Brasil Ltda.

Uma amostra de 26 pacientes oncológicos entre 29 e 87 anos de idade (fig.02), 11 mulheres = 42,3 % e 15 homens = 57,7 %. Sítios primários diversos (fig. 03), em estágio 4 e fora de possibilidade terapêutica, ou seja, pacientes em estado geral bastante debilitado, deprimidos, caquexia importante, queixa freqüente de náuseas e vômitos.

Toda a amostra foi submetida anteriormente ao tratamento convencional indicado para cada caso: 11 pacientes cursam com radioterapia paliativa em andamento e 4 pacientes em quimioterapia de manutenção (fig. 04), selecionados e admitidos em datas diferentes (fig. 01). Acompanhados pela Fundação Amor, entidade filantrópica de combate à dor do câncer, em Juiz de Fora, no período compreendido entre março de 2002 e fevereiro de 2003, com estabelecimento de protocolo de tratamento com o Canova® com duração de 6 meses para cada paciente.

Cr terios de elegibilidade

- Confirma o do diagn stico de c ncer
- Pertencer ao est gio 4
- Fora de possibilidade terap utica, de acordo com o oncologista assistente
- Pacientes de ambos os sexos
- Exames complementares pr vios
- Encontrar-se ou n o em tratamento quimioter pico ou radioter pico

Cr terios de exclus o

- Icter cia
- Colinesterase plasm tica inferior a 50 % do valor de refer ncia entre 5000 a 14000 U/l

Tratamento (9)

Tratamento de indu o (30 dias)

1. Injet vel, 90 frascos de 5 ml, aplicado 1 frasco de 5ml por via endovenosa, lento, 3 vezes ao dia.
2. Gotas oncol gicas, 4 vidros, sendo pingado 10 gotas sob a l ngua 4 vezes ao dia, longe da alimenta o e escova o dos dentes.
3. Inalante, 3 vidros, nebuliza o 3 vezes ao dia durante 4 minutos, com 3 ml da medica o, sem dilui o.

Tratamento de manuten o

1. Injet vel, 16 frascos de 5 ml ao m s, sendo aplicado 2 frascos de 5 ml por via endovenosa  s segundas e ter as feiras, utilizando-se agulha de insulina.
2. Gotas oncol gicas, 4 vidros ao m s, sendo pingadas 10 gotas sob a l ngua, 4 vezes ao dia, longe das refei es e escova o dos dentes.
3. Inalante, 3 vidros, nebuliza o 3 vezes ao dia durante 4 minutos com 3 ml da medica o, sem dilui o. Somente nos casos de comprometimento tumoral pulmonar.

Observa es

- Todas as apresenta es do Imunomodulador Canova  devem ser agitadas energicamente antes da administra o.
- A apresenta o em inalante foi utilizada somente nos casos de comprometimento tumoral pulmonar ou de vias a reas.
- Foi utilizado cateter venoso perif rico Jelco Plus  n mero 22 na maioria dos casos; a hepariniza o foi feita com a solu o: dilui o de 0,2 ml de heparina em 9,8 ml de  gua bidestilada, sendo aplicado 0,3 ml desta solu o ap s a aplica o do medicamento.
- Em alguns casos individualizados utilizou-se agulhas de insulina para a aplica o endovenosa.

Avaliação da resposta terapêutica ao Canova

A)

1. Anamnese, incluindo relatos subjetivos, melhora do apetite e redução da sintomatologia (dor, náuseas e vômitos, hiporexia, astenia, perda da condição de cuidar de si mesmo).
2. Exame físico detalhado, com destaque para peso e ganho de massa muscular.
3. Evolução através do Índice de Desempenho de Karnofsky mensalmente.

B) Seguimento mensal dos valores de hemograma completo, colinesterase plasmática, GGT, LDH, TGO, TGP, fosfatase alcalina, proteínas totais e frações.

Observação

Não foram solicitados os marcadores tumorais e exames de imagem pelo fato da Fundação Amor não ter condições de arcar com estes custos. Como a amostra era composta de pacientes carentes e FPT, tornou-se difícil conseguir auxílio de algum hospital ou clínica para a feitura dos exames de imagem e marcadores tumorais.

Resultados

Evidenciou-se no seguimento mensal uma considerável melhora clínica, perceptível principalmente na avaliação de retorno após os trinta dias iniciais de tratamento, onde já foi encontrado ganho de peso com magnitude variável em 61,5% dos pacientes (fig. 05), relato subjetivo de melhora pelo paciente em 85,8% da amostra, melhora do apetite, redução de náuseas e vômitos, aumento da disposição para execução de atividades diárias, nenhum dado conclusivo sobre remissão do quadro algico, melhora ao exame físico global com menção especial à coloração das mucosas e ao aspecto da pele e fâneros. Em dois pacientes houve relato de escurecimento do cabelo. Efeitos adversos não foram observados.

Em nível laboratorial pôde-se reconhecer no *follow-up* uma melhora nos padrões do hemograma nos valores relacionados à anemia e à neutropenia comuns e esperados nos pacientes da amostra. Observou-se aumento nos níveis de leucócitos, linfócitos e monócitos. Em pacientes com alteração das taxas de transaminases houve tendência, de forma variável, ao retorno para os limites da normalidade. Houveram dois achados de redução significativa do valor do PSA. Num caso, o PSA inicial de 57.3 nanog/ml, após o primeiro mês de terapia com o Canova, reduziu-se para 1,58 nanog/ml e, no mês seguinte, para 0,53 nanog/ml, oscilando próximo deste valor durante a evolução. No segundo paciente, o valor de 407 nanog/ml baixou para 19,8 nanog/ml após o primeiro mês de tratamento; no terceiro mês da terapia dirigiu-se para 69,8 nanog/ml e oscilou próximo a este valor no seguimento. Estes pacientes citados não fizeram uso de nenhuma outra terapia para redução do PSA.

Durante o período do estudo, a amostra sofreu redução de 26 para 15 pacientes, pelos seguintes motivos: dificuldade de manutenção de acesso venoso em dois casos, um caso de infecção no cateter totalmente implantado, óbito precoce (nos trinta dias iniciais do tratamento) de seis pacientes, abandono por

dois pacientes, sendo que um deles obteve melhora clínica importante após o primeiro mês, inclusive com ganho de peso.

Com relação à sobrevida, a observação permite inferir que houve aumento considerável em oito casos, de acordo com o esperado pela literatura, além de aumento menos expressivo em outros cinco casos.

Para avaliação de melhora da qualidade de vida, presente em relatos do paciente e familiares, utilizou-se a evolução através do Índice de Desempenho de Karnofsky, confirmando uma boa evolução clínica. Documentou-se cada caso até uma relativa estabilização ou até um período em que o estado geral voltou a piorar e evoluir para óbito. Pôde-se confirmar por meio do Índice de Desempenho de Karnofsky uma superação das expectativas com relação à evolução esperada dos pacientes estudados.

Após o término do protocolo de tratamento (6 meses), devido ao grau de estabilidade clínica mantido por cinco pacientes, foi solicitado à Canova do Brasil Ltda uma remessa extra de medicamento para continuidade de seu tratamento. Há ainda três pacientes cumprindo o tempo estimado pelo protocolo, porém, após o seguimento de quatro meses, julgou-se ser tempo suficiente para análise dos resultados.

Conclusão

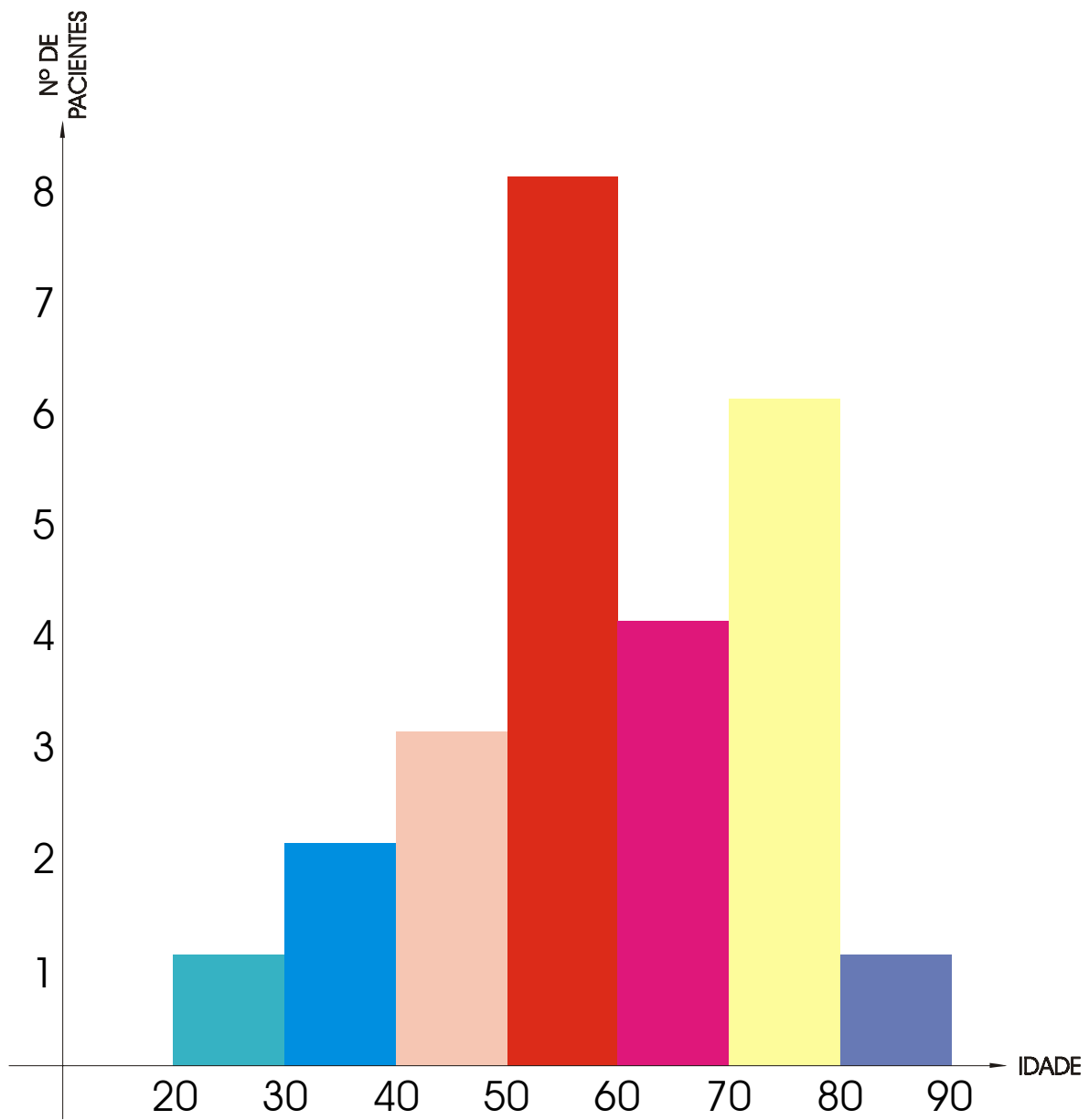
O presente estudo evidenciou no campo clínico a eficácia terapêutica do Imunomodulador Canova em pacientes oncológicos e FPT. O medicamento mostrou-se uma arma de utilização bastante útil na instituição dos cuidados paliativos, por suas ações, observadas neste estudo, quanto à melhora significativa do estado geral, ganho de peso, redução de náuseas e vômitos, diminuição da astenia e aumento do bem estar dos pacientes devido ao novo ânimo observado a partir do momento em que eles próprios percebem sua melhora clínica, além de não terem sido evidenciados efeitos adversos.

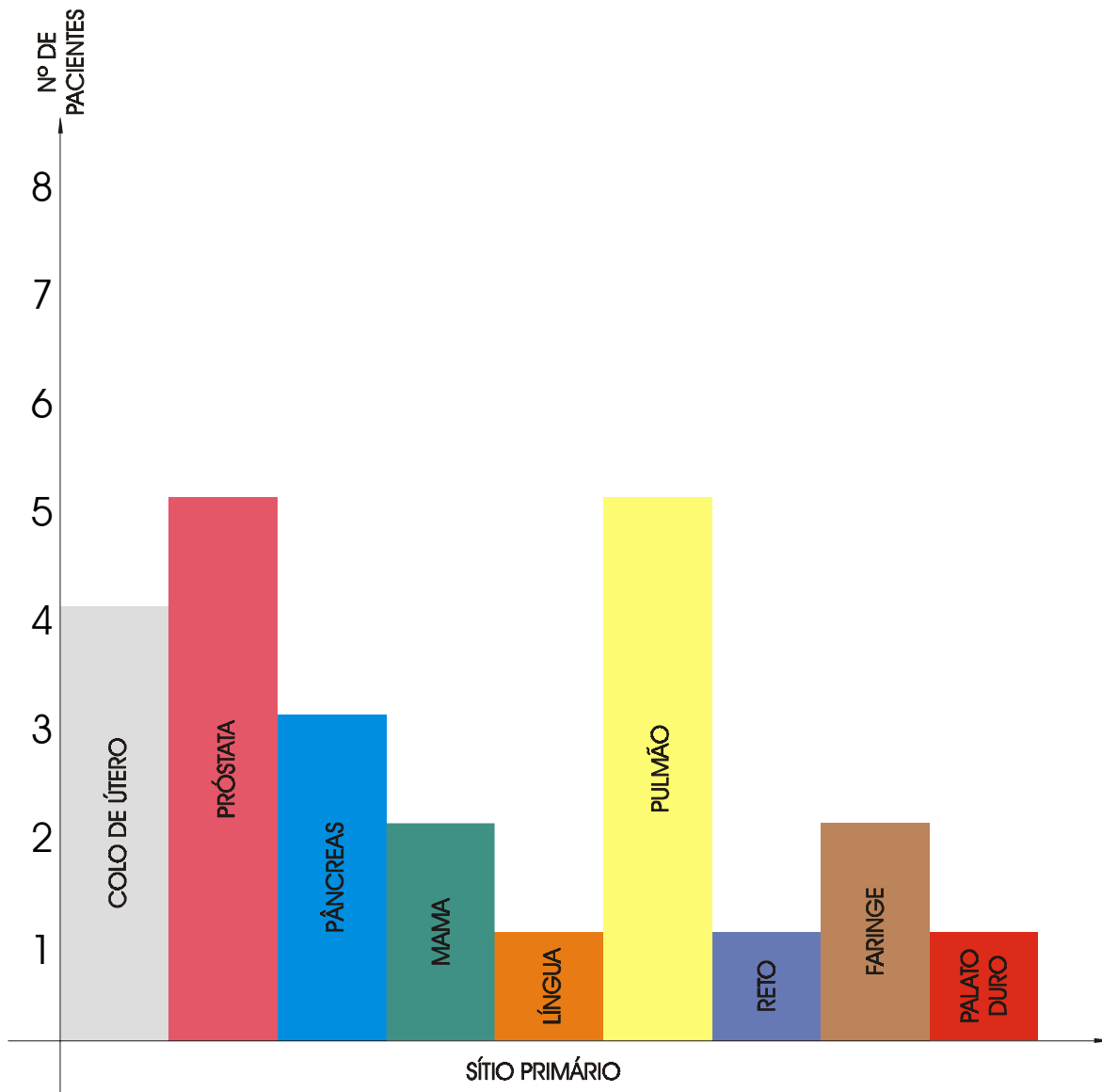
Novos estudos devem ser realizados para investigação profunda, estatística e melhor compreensão destes resultados clínicos apresentados, assim como sobre a possível ação na redução do valor dos marcadores tumorais. Assim, enquanto estivermos na espera de um medicamento anti-neoplásico completamente efetivo, poderemos pelo menos aumentar as condições de dignidade no decurso da doença oncológica.

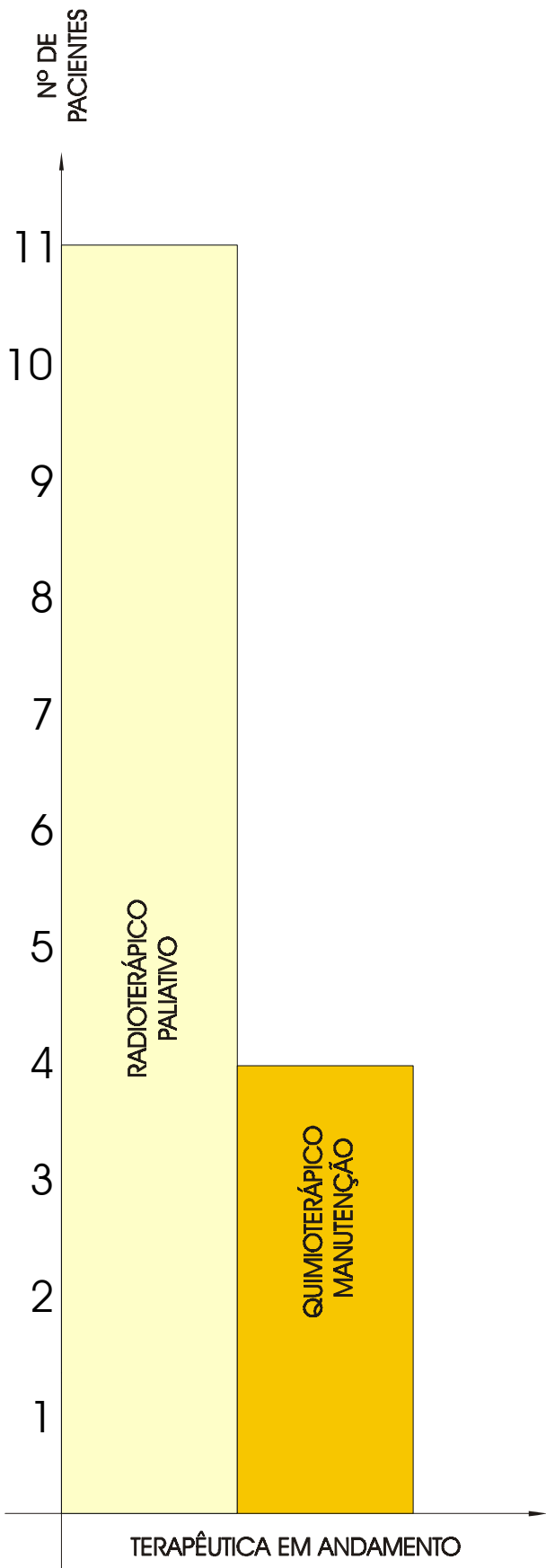
Referências bibliográficas

- 1) Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Cuidados paliativos oncológicos: controle dos sintomas. Rio de Janeiro: Inca, 2001.
- 2) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer —Inca. Coordenadoria de programas de controle do câncer — Pro-Onco (Trad). O Alívio da Dor do Câncer. Pro-Onco, Rio de Janeiro, 1997.
- 3) WALLER & Caroline - Handbook of Palliative Care in Cancer. 2 ° ed. USA. BH,2000.
- 4) LEBON; Kristine A. The Cancer Anorexia — Cachexia Syndrome. Seminars in oncology, vol. 27, n. 1, 2000.

- 5) Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO Technical Report Series, N° 804).
- 6) Welsh J; Fallon M - Handbook of Palliative Care. 3ª. ed. Engl. Blackwell Science, 2000.
- 7) SATO, D; BUCHI, D.F. Efeito do Método Canova sobre os parâmetros leucocitários em camundongos normais e portadores de sarcoma 180. Laboratório de Pesquisas em Células Inflamatórias e Neoplásicas da Universidade Federal do Paraná. Tese de Mestrado, abril de 2002.
- 8) AZEVEDO, N.L; BORGES, S.G.; STUMBO, C.A.; MAIA, S.F; Estudo da interação entre macrófagos tratados pelo Método Canova® e *Toxoplasma gondii*. Departamento de Histologia e Embriologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Tese de Mestrado, outubro de 2001.
- 9) Canova do Brasil. Informações Científicas. Curitiba, 2002. www.metodocanova.com.br
- 10) PIEMONTE, MR; BUCHI, DF. Macrophages treated with homeopathic medicament. Analyses of IL-2, IFN gama and TNF alfa production, $\alpha 5$, $\beta 1$ integrins and actin filament distribution in peritoneal mouse, J Submicro Cytropathol, in press, 2001.
- 11) SELIGMANN, IC; LIMA, PDL; BAHIA, MO; KHAYAT, AS; BUCHI DF. BURBANO, R.R,- Departamento de Biologia do CCB- UFPA. Departamento de Biologia Celular do SCB — UFPR. Ausência de efeitos genotóxicos do composto medicamentoso Método Canova em linfócitos humanos estimulados pela fitohemaglutinina. 46º Congresso Nacional de Genética, Set. 2000.
- 12) AZAMBUJA, AP; TELLES G; BUCHI, DF; Efeito Método Canova em Macrófagos Alveolares Humanos; Departamento de Biologia Celular SCB-UFPR; 2000.







VARIAÇÃO DE PESO CORPORAL

	PESO		
	GANHO	PERDA	INCONCLUSIVO
Nº DE PACIENTES	16	2	8
%	61,5	7,6	

Fig. 05