

**RECUPERAÇÃO DE PACIENTES COM HIV/AIDS EM BOTSWANA,
ÁFRICA, COM O USO DO MEDICAMENTO HOMEOPÁTICO
CANOVA (APROVAÇÃO NO CEP SCB – UFPR – 008/03)**

**RAFFAELLO POPA DI BERNARDI
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

CURITIBA

2006

RESUMO

Introdução: Canova é um medicamento homeopático usado como imunomodulador. Botswana apresenta a maior prevalência de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) do mundo. **Objetivos:** Avaliar a evolução longitudinal da qualidade de vida de pacientes com HIV/AIDS, que apenas utilizaram o Canova. Este estudo foi concebido para ser um estudo prospectivo. **Métodos:** Os pacientes foram avaliados *in loco* antes do início (T 00), após um (T 01) e dezoito (T 18) meses de tratamento com o Canova. Para tanto, utilizou-se um questionário específico para qualidade de vida em HIV/AIDS. Além disso, leucócitos do sangue periférico foram coletados em T 00 e T 01 para serem analisados através de microscopia eletrônica de varredura (MEV). **Resultados:** Os dados obtidos indicam que o tratamento foi altamente efetivo na redução da sintomatologia e na melhora da qualidade de vida daqueles com HIV/AIDS uma vez que recuperou parâmetros como percepção geral de dor, apetite, capacidade para a realização de pequenos esforços e absenteísmo. Adicionalmente, os estudos em MEV revelaram um tipo celular que só foi encontrado nas amostras de T 01. **Conclusões:** Os resultados mostram uma mudança significativa em cada parâmetro de qualidade de vida avaliado já no primeiro mês de tratamento, sendo que esses ganhos se mantiveram durante os dezoito meses de tratamento. Os pacientes atingiram um melhor estado de qualidade de vida através do uso do Canova. Além disso, os estudos em MEV sugerem que o tratamento induziu a presença na circulação de um tipo celular não encontrado anteriormente.

	T 00			T 01			T 18		
	SD	NSD	Total	SD	NSD	Total	SD	NSD	Total
Masculino	5	9	14	5	9	14	3	4	7
Feminino	7	23	30	7	23	30	3	18	21
Total	12	32	44	12	32	44	6	22	28

TABELA 01: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR SEXO, GRUPO E TEMPO DE TRATAMENTO. T 00: TEMPO IMEDIATAMENTE ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO; T 01: TEMPO APÓS 01 MÊS DE TRATAMENTO; T 18: TEMPO APÓS 18 MESES DE TRATAMENTO. SD: GRUPO DE PACIENTES SEVERAMENTE DOENTES; NSD: GRUPO DE PACIENTES NÃO SEVERAMENTE DOENTES.

Sensação de Dor

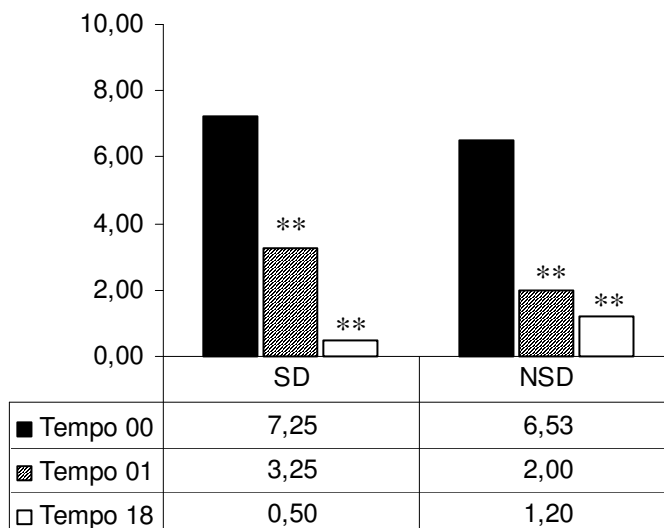


Gráfico 1: Acompanhado de tabela, mostra o nível de dor relatado pelos pacientes imediatamente antes (T 00), após um (T 01) e dezoito (T 18) meses de tratamento com Canova. SD = grupo de pacientes severamente doentes; NSD = grupo de pacientes não severamente doentes. A ANOVA seguida do teste de Tukey para verificar a diferença entre as médias que foram realizadas. ** = $p < 0,01$.

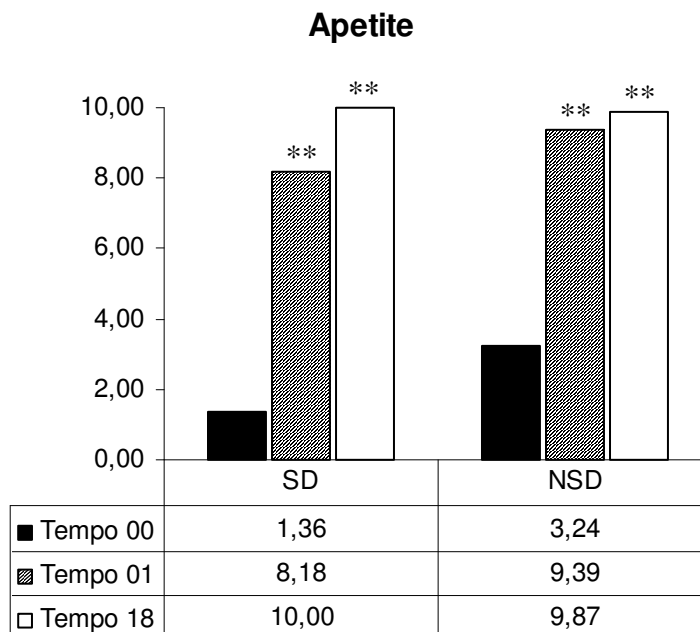


Gráfico 2: Acompanhado de tabela, mostra o nível de apetite relatado pelos pacientes imediatamente antes (T 00), após um (T 01) e dezoito (T 18) meses de tratamento com Canova. SD = grupo de pacientes severamente doentes; NSD = grupo de pacientes não severamente doentes. A ANOVA seguida do teste de Tukey para verificar a diferença entre as médias que foram realizadas. ** = $p < 0,01$.

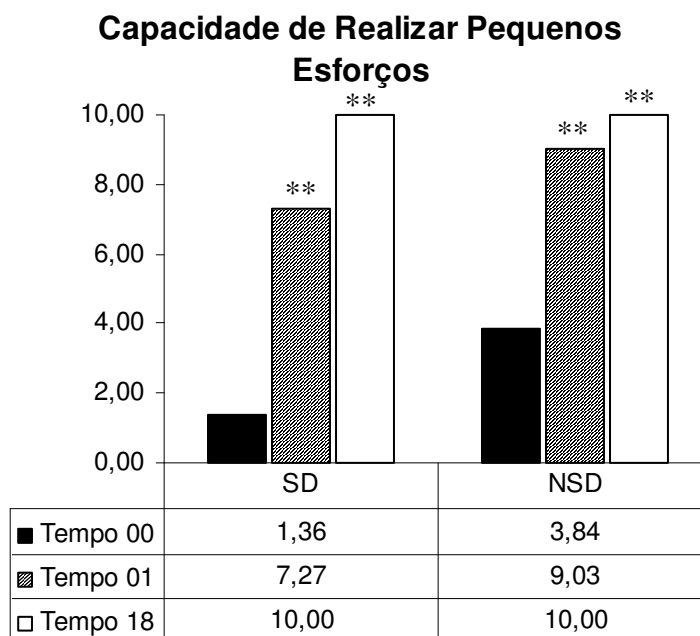


Gráfico 3: Acompanhado de tabela, mostra a capacidade de realização de pequenos esforços relatada pelos pacientes imediatamente antes (T 00), após um (T 01) e dezoito (T 18) meses de tratamento com Canova. SD = grupo de pacientes severamente doentes; NSD = grupo de pacientes não severamente doentes. A ANOVA seguida do teste de Tukey para verificar a diferença entre as médias que foram realizadas. ** = $p < 0,01$.

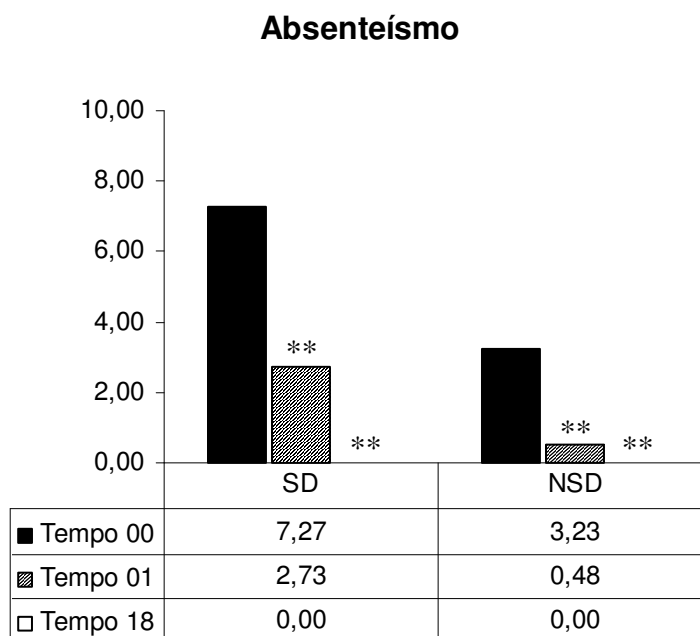


Gráfico 4: Acompanhado de tabela, mostra o nível de absenteísmo relatado pelos pacientes imediatamente antes (T 00), após um (T 01) e dezoito (T 18) meses de tratamento com Canova. SD = grupo de pacientes severamente doentes; NSD = grupo de pacientes não severamente doentes. A ANOVA seguida do teste de Tukey para verificar a diferença entre as médias que foram realizadas. ** = $p < 0,01$.

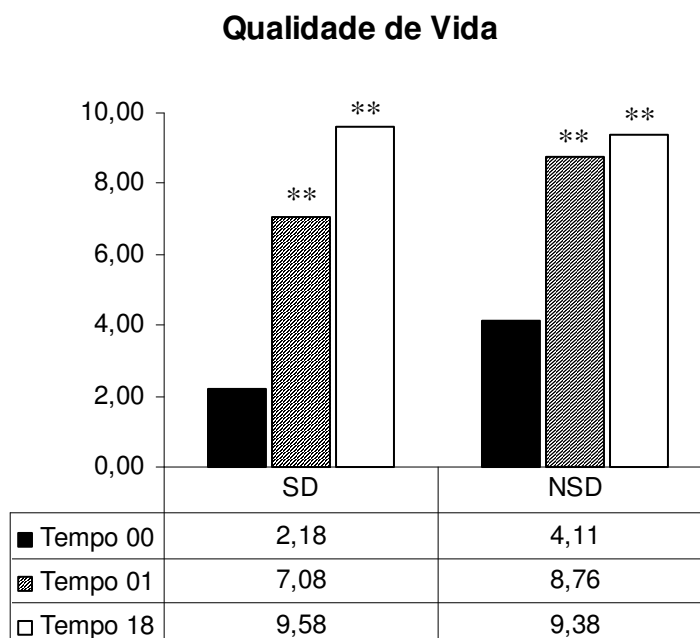


Gráfico 5: Acompanhado de tabela, mostra o nível de qualidade de vida dos pacientes imediatamente antes (T 00), após um (T 01) e dezoito (T 18) meses de tratamento com Canova. SD = grupo de pacientes severamente doentes; NSD = grupo de pacientes não severamente doentes. A ANOVA seguida do teste de Tukey para verificar a diferença entre as médias que foram realizadas. ** = $p < 0,01$.

DISCUSSÃO

Tanto as respostas clínicas quanto os resultados em relação à qualidade de vida obtidos nesse estudo estão em consonância com achados anteriores de outros trabalhos com o Canova. Já se sabe que este imunomodulador homeopático atua nos macrófagos (SASAKI et al, 2001; SATO et al, 2005; SELIGMANN et al, 2003; PIEMONTE; BUCHI, 2002), ativando-os em menos de 48 horas (PIEMONTE; BUCHI, 2002). Esses macrófagos por sua vez apresentam um aumento na sua capacidade endocítica (LOPES et al, *in press*), além de terem a sua produção de TNF- α reduzida (PIEMONTE; BUCHI, 2002). Essa redução se deve a uma conversão da via metabólica dessa citocina (OLIVEIRA et al, *in press*), que resulta no aumento da produção de Óxido Nítrico (NO) (OLIVEIRA et al, *in press*; PEREIRA et al, 2005). O conjunto dessas ações pode justificar a observação clínica de que os pacientes que estavam acometidos por candidíase oral apresentaram uma redução da infecção fúngica logo no primeiro retorno, ou seja, em média uma semana após o início do tratamento.

A caquexia consiste em um estado de elevada autoconsumação do organismo, caracterizado pelo emagrecimento severo e altas taxas de catabolismo muscular. A sua relação com o TNF- α é tamanha que essa citocina no passado já foi denominada de caquexina. Na literatura não faltam exemplos da ligação dos altos níveis plasmáticos de TNF- α e caquexia (ZHAO; ZENG, 1997; ARGILES; WILLIAMSOM, 1989; MAHONY; TISDALE, 1988; OLIFF, 1988; FLORES et al, 1989), até mesmo em doenças como insuficiência cardíaca (ZHAO; ZENG, 1997). O TNF- α é uma das várias substâncias produzidas pelos macrófagos, especialmente quando esses estão ativados. Elevados níveis plasmáticos dessa citocina têm sido observados em pacientes com doenças neoplásicas, infecciosas ou do colágeno, sendo que em muitas o emagrecimento severo é uma das características (ZHAO; ZENG, 1997; ARGILES; WILLIAMSOM, 1989; MAHONY; TISDALE, 1988; OLIFF, 1988;

FLORES et al, 1989).

Os portadores de doenças infecciosas, como a infecção pelo HIV e a AIDS, terão, em algum momento, o seu metabolismo voltado ao consumo do tecido muscular, como resultado do nível plasmático cronicamente alto de TNF- α . Isso se deve ao fato de que os macrófagos, nesse caso, produzem a citocina com o intuito de combater a infecção. Contudo, na infecção pelo HIV a resposta natural do sistema imune não é efetiva para a erradicação do vírus (LU et al, 2004). Conseqüentemente, essa estratégia não terá sucesso e submeterá cronicamente o indivíduo a uma exposição de TNF- α em níveis elevados. Ao final, é essa citocina e o processo metabólico decorrente, que são responsáveis pela anorexia e emagrecimento severo presentes nesses pacientes.

O catabolismo severo normalmente leva os indivíduos a experimentarem estágios de muita dor, que podem ser explicados pela degradação da musculatura e perda de massa magra corporal. Os grupos musculares que estão fornecendo proteínas e aminoácidos para o consumo do próprio organismo apresentam quantidades diminuídas de unidades de actina e miosina. Como conseqüência, uma atividade que costumava ser percebida como de baixa intensidade passa a ser experimentada como moderada ou até mesmo vigorosa. Esse desafio à musculatura faz com que algumas unidades musculares se rompam, causando dor. Esse processo de desafio muscular é bem conhecido pelos freqüentadores de academias de ginástica e musculação, locais em que organismos bem nutridos lançam mão de exercícios físicos com a intenção de fortalecer e aumentar a musculatura, em um processo que, mesmo sendo anabólico, é dolorido.

Apesar disso, não é apenas o catabolismo muscular que pode justificar a dor sentida pelos pacientes. Os próprios níveis do TNF- α que originam esse catabolismo têm o seu papel. Atualmente, vários trabalhos em diversas áreas e, em especial, em reumatologia e ortopedia têm cada vez mais, demonstrado a relação entre essa citocina e a dor (DAVIS JR., 2004; MULLEMAN et al, *in press*; KAST, *in press*). Essa

substância tem sido apontada como a principal responsável pela cialgia em pacientes com hérnia de disco, sendo mais importante até do que o tamanho da hérnia em si (MULLEMAN et al, *in press*). Esse nexos também foi demonstrado pela diminuição no quadro doloroso após o emprego de substâncias que bloqueiam a citocina, como o anticorpo monoclonal específico anti-TNF- α , o infliximab (DAVIS JR., 2004; MULLEMAN et al, *in press*; KAST, *in press*).

No entanto o emprego de tais substâncias tem enormes efeitos colaterais em decorrência da imunossupressão que causam ao bloquearem o TNF- α , afinal essa citocina é uma poderosa substância para a proteção do organismo. Nessas situações, acaba-se saindo de um extremo e indo para o outro, pois se tem uma quantidade elevada de citocina que, no entanto, não funciona, pois está bloqueada. Os efeitos colaterais decorrentes dessa estratégia terapêutica são facilmente compreendidos.

Se ao invés de se ter um organismo saudável e bem “ajustado”, controlando e regulando a produção de moléculas em sua necessária e suficiente quantidade, tem-se um sistema que secreta essas substâncias em uma quantidade extraordinariamente elevada, no ímpeto de debelar a agressão, a tática de usar um bloqueador, por mais apurada que seja, sempre será uma maneira imperfeita de simular o controle do organismo, já que se limita a tentar reduzir a ação de uma substância que já foi produzida. Melhor seria ter um agente terapêutico que promova o ajuste pelo próprio organismo, restabelecendo-o ao seu estado normal de funcionamento e permitindo que o mesmo se auto-ajuste, em toda a sutileza que isso implica.

Traz-se isso à discussão, principalmente porque o Canova faz um pouco disso. Ao desviar a via metabólica de produção do TNF- α para a produção do NO no macrófago, o medicamento abre uma possibilidade de ataque à infecção totalmente nova, e diga-se a verdade, ainda não bem compreendida. O NO é uma molécula com maior poder de combate se comparada com o TNF- α e que, no entanto, parece demonstrar menores efeitos colaterais. Além disso, faz com que os níveis de TNF- α reduzam na circulação, retirando o organismo do ciclo vicioso que se encontrava.

Tudo isso sem falar na possibilidade de outras substâncias, que ainda não foram identificadas, estarem sendo produzidas e servirem de sinalizadores, desencadeando outra estratégia de combate ao vírus, por parte do organismo.

Há ainda a questão das doenças oportunistas, que ocorrem com frequência diminuída após o início do uso do Canova. Os resultados prévios demonstrando o aumento no índice endocítico (LOPES et al, *in press*), bem como a redução, *in vivo* e *in vitro*, da infecção pela *Leishmania amazonensis* em macrófagos de camundongos tratados com o medicamento (PEREIRA et al, 2005), aliados às alterações na produção de citocinas, fazem pensar que o sistema imune consegue reagir mais adequadamente a essas afecções em virtude da resposta ter sido desencadeada por macrófagos previamente ativados.

Não se pode esquecer que o trabalho duplo-cego, placebo controlado, realizado por SASAKI e colaboradores. (2001), mostrou uma diminuição na carga viral e nas doenças oportunistas em pacientes com HIV/AIDS que fizeram uso do medicamento Canova. Tão pouco, pode-se deixar de lado o fato que nas amostras submetidas à MEV foi observado um novo tipo celular somente nos pacientes tratados. Essas células, com fenótipo leucocitário, têm aspecto de célula efetora ativada, principalmente devido ao seu tamanho em relação às demais em sua volta. É importante também perceber que não é uma célula da qual estejam brotando novos vírus. Como no trabalho com Sarcoma 180, SATO e colaboradores. (2005) evidenciaram um aumento significativo no número de células NK, de 0,023 para 0,130 ($10^3/\text{mL}$), no sangue periférico de camundongos tratados com Canova, podemos supor que há uma forte possibilidade de essa célula ser uma NK.

Essas observações incitam e reforçam a formulação da hipótese de que o organismo põe em ação uma outra estratégia de combate à infecção, mobilizando inclusive outros sítios como a medula óssea. É possível e tentador aventar a possibilidade que células efetoras e não suscetíveis a infecção pelo vírus estejam sendo postas em ação pelo simples fato da ativação dos macrófagos, principalmente se

lembrarmos que grande parte do estroma da medula óssea é constituída por macrófagos. E que esses macrófagos produzem grande parte dos fatores de crescimento e de diferenciação das células hematopoiéticas.

No final de 2004, o grupo do Recife demonstrou através de um raciocínio extremamente simples, e por isso mesmo altamente elegante, a importância fundamental das células apresentadoras de antígenos no combate ao HIV-1 e conseqüente redução sustentada da carga viral. O modelo empregado consistiu em fornecer às células dendríticas, derivadas de monócitos periféricos do próprio paciente, alíquotas do vírus autólogo inativado, de tal forma que este não podendo infectar a célula foi processado em informação imunogênica precisa e que culminou em uma resposta imune efetiva contra o HIV (LU et al, 2004).

Os resultados desse estudo também mostram que após 30 dias de tratamento com o Canova, os pacientes, que estavam sentindo dor em quantidades consideráveis, reduziram essa percepção a níveis que podem ser encontrados na população dita “normal”. Mais do que isso, essa redução se manteve na avaliação de dezoito meses, T 18. Então cabe o raciocínio de que a diminuição da dor se deveu a ativação dos macrófagos, que por sua vez tiveram a sua produção de TNF- α reduzida em menos de 48 horas (PIEMONTE; BUCHI, 2002), diminuindo dessa maneira os níveis circulantes de citocina ao qual o paciente esteve exposto. Ocorrendo isso, o aumento do apetite seria uma conseqüência lógica. De fato, um dos primeiros sintomas relatados pelos pacientes após o início do tratamento foi que o apetite voltou. A maioria fez referência a esse fato já na primeira consulta de revisão semanal após o início do uso do medicamento.

O decréscimo do TNF- α combinado a um melhor estado nutricional do organismo em decorrência da volta do apetite acaba por converter o metabolismo de um estado catabólico para um estado anabólico. Essa mudança leva a uma menor quebra de miofibrilas, o que diminuí o desafio muscular e a sensação de dor. Também explica porque a capacidade de realização de atividades de baixa intensidade

aumentou.

Indivíduos que sentem menos dor, que se alimentam melhor, uma vez que voltaram a ter apetite, podendo realizar atividades de maior intensidade, podem por sua vez voltar a trabalhar e recomeçar a ganhar dinheiro, não só para o sustento próprio, mas também para o de seus familiares. Como consequência o absenteísmo reduziu. Ao final, tudo isso considerado em conjunto faz com que a qualidade de vida aumente. É por isso que todos os pacientes, em ambos os grupos, atingiram um melhor estado de qualidade de vida (gráfico 05).

Além disso, o fato de que os ganhos em qualidade de vida obtidos no primeiro mês persistiram enquanto os pacientes mantiveram o tratamento com o Canova, mesmo após um ano e meio, não pode ser ignorado. Esse fato levanta, com grande veemência, a hipótese de que os resultados obtidos já no primeiro mês não ocorreram por um eventual efeito placebo ou outra causa, mas sim devido ao tratamento.

Entretanto, uma importante consideração deve ser feita. Como foi enfatizada anteriormente, a viabilidade de se realizar a avaliação dos dezoito meses era incerta e, nesse meio tempo, o programa de terapia anti-retroviral (ARV) se tornou disponível em Gabane. Conseqüentemente, os pacientes que apresentavam indicação formal para receber medicamentos ARVS foram orientados a procurar o programa. Contudo, se o paciente desejasse, ele poderia usá-los mantendo a terapêutica homeopática com o medicamento Canova. No momento da avaliação T 18, 42,86% dos pacientes estavam usando o Canova em conjunto com os ARVS, enquanto 57,14% permaneceram com o tratamento exclusivamente homeopático. O fato de que mais da metade dos pacientes, após um ano e meio, continuarem optando por continuar apenas com o tratamento homeopático é de extrema relevância.

Uma vez que esse estudo foi concebido para ser um estudo prospectivo observacional, a hipótese de realização de um grupo controle, sujeito a um tratamento placebo não nos pareceu adequada, uma vez que já existe um estudo duplo-cego,

placebo controlado, demonstrando que o tratamento com o Canova reduz a ocorrência de doenças oportunistas, a carga viral e os efeitos colaterais da terapia convencional para HIV/AIDS (SASAKI et al, 2001). Sabíamos que a ausência do controle implicaria em resultados na forma de hipóteses levantadas que só podem ser transformadas em evidências com a realização de estudos controlados. Contudo, pareceu-nos antiético privar pessoas em tamanha necessidade de um tratamento potencialmente efetivo. Isso é bem claro para nós.

Conclusões

Podemos concluir que a qualidade de vida dos pacientes tratados apenas com Canova melhorou de maneira significativa já ao final do primeiro mês de uso do mesmo. Os pacientes, todos portadores de HIV/AIDS, apresentaram mudanças clinicamente positivas, reflexos de alterações em cada um dos parâmetros avaliados. Essas mudanças afetam não apenas os pacientes em si, mas também os seus familiares e a comunidade em que vivem. Além disso, o tratamento fez surgir na circulação sanguínea dos pacientes um tipo celular não observado antes do seu início.

Finalmente, sabemos nitidamente que, infelizmente, o tratamento com o Canova não é uma cura para o HIV/AIDS, mas pelo menos ajuda em muito a melhorar a qualidade de vida daqueles infectados e, por que não dizer, dos também afetados por esse terrível vírus.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PORBER, J.S. **Imunologia celular & molecular**. 3. ed. RJ.: Revinter, 2000. 486p.
- ABDULLAH, H.; GREENMAN, J.; PIMENIDOU, A.; TOPPING, K.P., MONSON, J. The role of monocytes and natural killer cells in mediating antibody-dependent lysis of colorectal tumour cells. **Cancer Immunol.Immunother**, v. 48, p. 517-524, 1999.
- AGÊNCIA REUTERS, <http://br.news.yahoo.com/050226/5/s257.html>, acessado em 01 de março de 2005.
- ALMANAQUE ABRIL – 6.ed, CD-ROM, Editora Abril, São Paulo, 1999.
- ANABWANI, G. & NAVARIO, P.. Nutrition and HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: an overview. **Nutrition** 2005; 96-99.
- ARGILES, J. M. & WILLIAMSON, D. H.. Metabolic effects of tumor necrosis factor and interleukin-1. **Clin Sci** 1989; 357-364.
- BARBER, E.K.; DASGUPTA, J.D.; SCHLOSSMAN, S.F.; TREVILLYAN, J.M.; RUDD, C.E. The CD4 and CD8 antigens are coupled to a protein-tyrosine kinase (p56^{lck}) that fosforilates the CD3 complex. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 86, p. 3277-3281, 1989.
- BRASILEIRO FILHO, G. BOGLIOLO – **Patologia Geral**. RJ: Guanabara Koogan, 1998.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO AIDS. Ano XV, número 02. Ministério da Saúde, Programa de DST/AIDS, Brasil, 2002.
- CHINEN, J. AND SHEARER, W. T., Molecular virology and immunology of HIV infection. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 110, p. 189 – 198, 2002.
- CLERICI, M. AND LUCEY, D. R., **Cytokines and HIV infection**, v. 5, p. 449, 1994.)
- COTRAN, R.S.; KUMAR, V. & COLLINS, T. **Robbins Patologia Estrutural e Funcional**. RJ: Guanabara Koogan, 2000.
- DAVIS JR., J. C., Understanding the Role of Tumor Necrosis Factor Inhibition in Ankylosing Spondylitis. **Semin Arthritis Rheum**, 34:668-677; 2004.
- FIELDS, S.M.; KOELLER, J.M. Biologic agents. In: WEIS, G.R. (ed.) **Clinical oncology**. New Jersey: Printice Hall, 1993. p. 119-128.
- FLORES, E. A.; BISTRAN, B. R.; POMPOSELLI, J. J. et al. Infusion of tumor necrosis factor produces muscle catabolism in the rat: asynergistic effect with interleukin-1. **J Clin Invest** 1989; 1614-1621.
- FRAZER, J.K.; CAPRA, J.D. Immunoglobulins: struture and function. In: PAUL, W. (ed) **Fundamental immunology**. 4 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. p. 37-74.
- GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; OSBORNE, B. A. **Kuby Immunology**. 4th. Ed. USA. W. H. Freeman and Company, 2000.

- GREENBERG, P.D. Mechanisms of tumor immunology. In: STITES, D.P.; TERR, A.I.; PARSLow, T.G. **Basic & clinical immunology**. 8. ed. London: Printice-Hall International Inc., 1994. p. 567-577.
- HENRY, J.B.; 1995 – **Diagnósticos Clínicos e Tratamento – Por Métodos Laboratoriais** – 18 Edição, Editora Manole Ltda, pg.929, 930, 1080
- JANEWAY, C.A.. The T cell receptor as a multicompetent signaling machine: CD4/CD8 coreceptors, and CD45 in T cell activation. **Annu. Ver. Immunol.**, v. 10, p. 645-674, 1992.
- JONAS, W.B.; JACOBS, J. – **A Cura através da Homeopatia, O Guia Completo**, Editora Campus, 1998, Rio de Janeiro, pag XV a XII
- KAST, R.E.. Evidence of a mechanism by which etanercept increased TNF-alpha in multiple myeloma: New insights into the biology of TNF-alpha giving new treatment opportunities – the role of bupropion. **Leuk Res** 2005, *in press*.
- KROP, I.; SHAFFER, A.L.; FEARON, D.T.; SCHLISSEL, M.S. The signaling activity of murine CD19 is regulated during B cell development. **J. Immunol.**, v. 157, p. 48-56, 1996.
- LAI, L.; ALAVERDI, N.; MALTAIS, L.; MORSE III, H. C. Mouse cell surface antigens: nomenclature and immunophenotyping. **J. Immunol.**, v. 160, n. 8, p. 3861-8, 1998.
- LEENEN, P.J.M.; BRUIJN, M.F.T.R. de; VOERMAN, J.S.A.; CAMPBELL, P.A.; EWIJK, W. Van. Markers of mouse macrophage development detected by monoclonal antibodies. **J. of Immunological Methods.**, v. 174, p. 5-19, 1994.
- LOPES, L.; GODOY, L. M. F.; OLIVEIRA, C. C.; GABARDO, J.; SCHADECK, R. J. G. & BUCHI, D. F.. Phagocytosis, endosomal/lysosomal system and other cellular aspects occurring during macrophage activation by Canova medication. **Micron** 2005, *in press*.
- LU, W.; ARRAES, L. C.; WYLLA, T. F. & ANDRIEU, J. M.. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. **Nat Med** 2004; 1359-1365.
- MAHONY, S. M. & TISDALE, M. J.. Induction of weight loss and metabolic alteration by human recombinant TNF. **Br J Cancer** 1988; 345-349.
- MCKNIGHT, A. J.; GORDON, S.. Membrane molecule as differentiation antigens of murine macrophages. **Advances in Immunology**, v. 68, p. 271-314, 1998.
- MITCHELL, M.S. Combining chemotherapy with biological response modifiers in treatment of cancer. **J. Nat. Cancer Inst.**, Bethesda, v. 80, p. 1445-1450, 1988.
- MULLEMAN, D.; MAMMOU, S.; GRIFFOUL, I.; HERVÉWATIER; GOUPILLE, P.. Pathophysiology of disk-related sciatica. I. – Evidence supporting a chemical component. **Joint Bone Spine** 2005, *in press*.
- MULLEMAN, D.; MAMMOU, S.; GRIFFOUL, I.; HERVÉWATIER; GOUPILLE, P.. Pathophysiology of disk-related low back pain and sciatica. II. – Evidence supporting treatment with TNF- α antagonists. **Joint Bone Spine** 2005, *in press*.
- OLIFF, A.. The role of tumour necrosis factor in cachexia. **Cell** 1988; 141-143.
- OLIVEIRA, C. C.; OLIVEIRA, S. M.; GODOY, L. M. F.; GABARDO, J. & BUCHI, D. F.. Canova, a brazilian medical formulation, alters oxidative metabolism of mice macrophages. **J Infect** 2005, *in press*.

OLIVEIRA, F. J. D. M.. **Avaliação da eficácia e efetividade do método terapêutico homeopático no contexto da prática clínica em serviços públicos de saúde.** The Royal London Homoeopathic Hospital NHS Trust, 1995-1996. Relatório técnico.

PARKIN, J AND COHEN, B., An overview of the immune system, **The Lancet**, v. 357, p. 1777 – 1789, 2001

PARNES, J.R. Molecular biology and function of CD4 and CD8. **Advances in Immunology**, v. 44, p. 265-311, 1989.

PARSLOW, T. Linfócitos e tecidos linfóides. In: STITES,D.P.; TERR, A.I.; PARSLOW, T.G. **Imunologia médica**. 9. ed. RJ: Guanabara Koogan, 2000. p. 33-56.

PEREIRA, W. K. V.; LONARDONI, M. V.C.; GRESPAN, R.; CAPARROZ-ASSEF, S. M.; CUMAN, R. K. N. & BERSANI-AMADO, C. A.. Immunomodulatory effect of Canova medication on experimental *Leishmania amazonensis* infection. **J Infect** 2005; 157-164.

PIEMONTE, M.R.; BUCHI, D.F. - "Analysis of Il-2, IFN γ and TNF α production, $\alpha 5$, $\beta 1$ integrins and actin filament distribution in intraperitoneal mouse macrophages treated with homeopathic medicament", **J.Submicro.Cytol.Pathol.**, v. 34, n. 3, 2002.

ROITT,I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia**. SP.: Manole, 1999, 423 p.

ROSEMBERG, S. A. (eds.) **Cancer: principles & practice of oncology**. 4. ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1993. p. 276-292.

ROZMAN, D.; WHITAKER, R.; BECKMAN, T. & JONES, D.. A pilot intervention program that reduces psychological symptomatology in individuals with human immunodeficiency virus. **Complement Ther Med** 1996; 226-232.

SALMON, S.E.; BERTINO, J.R. Fundamentos da terapia do câncer. In: BENNETT, J.C.; PLUM,F. **CECIL – Tratado de medicina interna**. 20. ed. RJ.: Guanabara Koogan, 1997. p.1145-1160.

SASAKI, M. G. M. et al. Estudo clínico randomizado placebo controlado para avaliar a eficácia e segurança do Método Canova na terapêutica de pacientes portadores de HIV/AIDS em uso de anti-retrovirais. **Braz J. Infectious Diseases**, 5, supplement 1, 58, 2001.

SATO, D. Y. O., WAL, R., OLIVEIRA, C. C., CATTANEO, R. I. I., MALVEZZI, M.,GABARDO, J., BUCHI, D. F. Histopathological and Immunophenotyping studies on normal and sarcoma 180-bearing mice treated with a complex homeopathic medication. **Homeopathy**. vol. 94. p. 26-32. 2005.

SATO, S.; MILLER, A.S.; HOWARD, M.C.; TEDDER, T.F. Regulation of B lymphocyte development and activation by the CD19/CD21/CD81Leu 13 complex requires the cytoplasmic domain of CD19. **J. Immunol.**, v. 159, p. 3278-3287, 1997.

SELIGMANN, I.C.; LIMA, P.D.L.; BAHIA, M.O.; KHAYAT, A.S.; BUCHI, D.F., BURBANO, R.R. The anticancer composite “Canova Method” is not genotoxic for human lymphocytes *in vitro*. **Genetics and Molecular Research**, v. 2, n. 2 p. 223-228, 2003.

SLEASMAN, J. W. AND GOODENOW, M. M., HIV-1 Infection, **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 111, p. 582 - 592, 2003

SNELL, N. J. C., Examining unmet needs in infectious disease, **Drug Discovery Today**, v. 8, p. 22 – 30, 2003.

STITES, D.P., 1992 **Imunologia**. Rio de Janeiro: Prentice/Hall do Brasil, 1992.

VEILLETTE, A.; BOOKMAN, M.A.; HORAK, E.M.; BOLEN, J.B. The CD4 and CD8 T cell surface antigens are associated with the internal membrane tyrosine-protein kinase p56^{lck}. **Cell.**, v. 55, p. 301-308, 1988.

WALLACE, V. A.; PENNINGER, J.; MAK, T.W.. CD4, CD8 and tyrosine kinases in thymic selection. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 5, p. 235-240, 1983.

ZHAO, S-P. & ZENG, L-H.. Elevated plasma levels of tumour necrosis factor in chronic heart failure with cachexia. **Int J Cardiol** 1997; 257-261.