



**UNICEPLAC**

**Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC**

**Curso de Medicina Veterinária**

**Trabalho de Conclusão de Curso**

***VISCUM ALBUM* COMO ADJUVANTE NOS TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS  
VETERINÁRIOS**

**Gama-DF**

**2021**

**TAEL DE SOUZA ITACARAMBI**



**UNICEPLAC**

***VISCUM ALBUM* COMO ADJUVANTE NOS TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS  
VETERINÁRIOS**

Artigo apresentado como requisito para  
conclusão do curso de Bacharelado em  
Medicina Veterinária pelo Centro Universitário  
do Planalto Central Aparecido dos Santos  
Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. MSc. Manuella Rodrigues  
de Souza Mello

Gama-DF

2021

**Tael de Souza Itacarambi**

**VISCUM ALBUM COMO ADJUVANTE NOS TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS  
VETERINÁRIOS**

Artigo apresentado como requisito para  
conclusão do curso de Bacharelado em 2021  
pelo Centro Universitário do Planalto Central  
Apparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama, 11 de novembro de 2021.

**Banca Examinadora**



---

Profª MSc. Manuella Rodrigues de Souza Mello

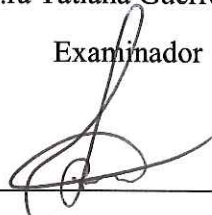
Orientador



---

Profª D.ra Tatiana Guerrero Maçola

Examinador



---

Profª MSc. Fernanda Barros de Oliveira Melo

Examinador

## LISTA DE ABREVIACÕES

- AEs - Adverse effects (efeitos adversos)
- AST (aspartato aminotransferase)
- ALT (alanina aminotransferase).
- D<sup>2</sup> - Dinamizaes. A quantidade de vezes dinamizada designa a potência
- EV – Endovenoso
- GM – CSF – Fator estimulador das colnias granulócito macrófago
- IFN- $\gamma$  – Interferon Gama
- IFN- $\alpha$  – Interferon Alfa
- TFN – Fator de necrose tumoral
- IL – interleucinas
- IT – Intratumoral
- ML - Mistletoe Lectin (Lectina do visco)
- OSA – Osteossarcoma
- QoL - Quality of Life (qualidade de vida)
- RAM – Reação adversa a medicamentos
- RCT - Randomised controlled trial" (ensaio controlado aleatorizado)
- SC – Subcutâneo
- VG14 – Ponto de acupuntura (grande vértebra

## VISCUM ALBUM COMO ADJUVANTE NOS TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS VETERINÁRIOS

Tael de Souza Itacarambi<sup>1</sup>  
Manuella Rodrigues de Souza Mello<sup>2</sup>

**Resumo:** A medicina veterinária tem avançado consideravelmente, o que tem propiciado diagnósticos precoces e tratamentos assertivos. Como resultado, nota-se o aumento da expectativa de vida dos animais, com conseqüente incurso das enfermidades relativas à senilidade, como o câncer. É sabido que tratamentos oncológicos convencionais trazem como conseqüências sérios efeitos colaterais, capazes de comprometer significativamente a qualidade de vida dos animais. Neste ponto, entra em questão o uso de terapias que possam atuar como adjuvantes nos tratamentos oncológicos, a exemplo das preparações de *Viscum album*, que possui propriedades antitumorais e imunomoduladoras, capazes de aumentar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos. O artigo apresenta uma revisão literária acerca de ensaios laboratoriais e terapias com *Viscum album*, tanto em pacientes oncológicos humanos quanto em animais de companhia. Existe potencial para o uso deste fármaco e sua administração pode ser segura e eficaz se utilizadas as vias e doses adequadas e se observados os cuidados quanto a possíveis efeitos adversos. Entretanto, sua aplicação na medicina veterinária ainda carece de estudos mais específicos, homogêneos, randomizados e controlados, que possibilitem a instituição da melhor terapia e do protocolo de administração mais seguro.

**Palavras-chave:** câncer, qualidade de vida, *Viscum album*, propriedades antitumorais, propriedades imunomoduladoras.

**Abstract:** The advancements in Veterinary Medicine has provided early diagnoses and assertive treatments. As a result, it is noticeable an increase in animal's life expectancy and consequently better outcomes on senility related diseases, such as cancer. It is common knowledge that conventional cancer treatments have severe adverse events, which might significantly undermine the animal's life quality. At this point, the use of adjuvants therapies in cancer treatments, such as *Viscum album* preparations, that have antitumor and immunomodulatory properties and is capable of increasing survival rate and improving cancer patient's life quality, comes into question. The present article is a literary review concerning laboratory tests and therapies with *Viscum album*, both in human patients and in companion animals. There are potential uses for the drug and its administration can be safe and effective when used the appropriate application route and dosage, combined with proper care support to observe possible adverse events. However, its application in veterinary medicine still lacks more specific, homogeneous, randomized and controlled studies, which enable the institution of the best therapy and the safest administration protocol.

---

<sup>1</sup>Graduanda do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - Uniceplac. E-mail: taelita@gmail.com

<sup>2</sup> Docente do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - Uniceplac. E-mail: manuella.mello@uniceplac.com.br

## 1. INTRODUÇÃO

A medicina veterinária tem avançado em relação a diagnóstico e tratamento de patologias, e isto tem levado a um aumento na longevidade dos animais de companhia. Entretanto, doenças relacionadas à senilidade começaram a despontar, tendo o câncer se tornado uma das principais causas de morte (NASCIMENTO, 2020).

Entretanto, um dos fatores que mais levam os proprietários a desistirem dos tratamentos oncológicos para seus animais com câncer, é a ocorrência de efeitos colaterais, haja vista que os tratamentos são muitas vezes invasivos (RODRIGUES; LUCAS, 2015). O uso de drogas citotóxicas, lembra Morris; Dobson, (2001), não é seletivo apenas para células tumorais, resultando em toxicidade. Por isto, o uso de fármacos quimioterápicos, associado à sua toxicidade é fator limitante, pois para cães e gatos a qualidade de vida está associada à intensidade dos efeitos colaterais.

Em medicina humana, os principais motivos para que pessoas com câncer procurem outros tratamentos possíveis, além do convencional, é o desejo de que sejam aumentadas as chances de cura, e ainda, que sejam amenizados os efeitos colaterais dos tratamentos. No que diz respeito a tratamentos oncológicos, a Medicina integrativa combina cuidados convencionais com outras terapias, como medicação à base de ervas, suplementos dietéticos, técnicas como yoga e meditação, reflexologia e massagem, terapias energéticas, entre outras (LIMA, 2018).

Quanto às terapias complementares, pode-se citar o *Viscum album* (VA), uma planta semiparasita, originária da Europa, cujo extrato total tem sido utilizado na Europa há décadas para o tratamento complementar de tumores malignos em humanos. Suas preparações são, normalmente, associadas a terapias convencionais, como quimioterapia e/ou radioterapia. (KLINGBEIL, 2010). O *Viscum album* atua como modificador biológico, melhora a resposta imunológica do paciente enfermo, promove efeito antitumoral, antiangiogênico, e ativa as citocinas que promovem a necrose tumoral. (LOPES; DE CARVALHO; SIBATA, 2007). As lectinas, as viscotoxinas e os polissacarídeos são substâncias presentes no *Viscum album*, que agem de modo combinado, levando a tais efeitos. (KLINGBEIL, 2010).

O objetivo deste trabalho é apresentar o potencial do *Viscum album*, quando usado como adjuvante nos tratamentos oncológicos veterinários e verificar seu nível de segurança e eficácia, principalmente no que diz respeito à melhoria da qualidade de vida dos pacientes submetidos a tratamento com este fármaco. Serão apresentados dados representativos e realizado o levantamento de informações quanto ao mecanismo de ação, interações medicamentosas, bem como efeitos colaterais e contraindicações envolvidas no tratamento.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1- ONCOLOGIA VETERINÁRIA**

O câncer ainda é a principal causa de morte em cães e gatos. Há três décadas, a cirurgia era a principal alternativa nos casos de câncer. Porém, atualmente, são utilizadas outras modalidades para tratamento de tumores inoperáveis ou metastáticos com diferentes graus de sucesso, tais como quimioterapia; radioterapia; quimioterapia metronômica; Terapia-alvo molecular; imunoterapia; hipertermia; crioterapia; fototerapia; fotoquimioterapia; termoquimioterapia e terapias não convencionais. Todos os esforços devem ser empregados na pesquisa de opções para tratamento do câncer, sendo o fator qualidade de vida aquele que deve direcionar o tratamento de eleição. (NELSON; COUTO, 2015).

Segundo Morris; Dobson, (2001), um animal com um tumor pode ser diagnosticado por meio da identificação de uma massa óbvia, porém, muitas vezes os sinais clínicos estão relacionados aos efeitos diretos e indiretos do tumor, que podem levar a complicações preliminares hematológicas, metabólicas/endócrinas ou síndromes paraneoplásicas. Os efeitos diretos do crescimento do tumor podem se apresentar por meio de dor, parestesia, edemas, obstruções, arritmias cardíacas, hemorragias, peritonite, alterações em trato gastrointestinal, em sistema urogenital, entre outros. Rodrigues; Lucas (2015) explica que tal condição pode se dar por compressão de órgãos e tecidos adjacentes e ser a causa de desconforto, dor, e algumas vezes, por perda de função de órgãos ou estruturas relacionadas. Alerta que se o paciente apresentar outras alterações, como cardiopatia, nefropatia ou hepatopatia, a escolha da conduta terapêutica a ser instituída deve considerar tais alterações.

Interessante alertar que terapias convencionais, como quimioterapia e radioterapia, apesar de eficazes no combate a alguns tumores, são promotoras de efeitos colaterais que comprometem a qualidade de vida desses animais (NASCIMENTO, 2020).

### **2.2 - EFEITOS COLATERAIS DOS TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS**

A quimioterapia antineoplásica é tratamento de escolha nos casos de neoplasias sistêmicas, tais como linfomas, leucemias ou neoplasias que fizeram metástases. Também é empregada como terapia única nos casos de tumores inoperáveis; como protocolo preliminar a cirurgias e em tratamentos radioterápicos, para sensibilizar o tecido a ser submetido à radiação. Além disto, pode ser utilizada como terapia complementar à ressecção cirúrgica incompleta de neoplasias e como controle/erradicação de micrometástases de tumores completamente excisados, quando há risco de metástases (NISHIYA, UBIKATA, SOBRAL, 2015).

Como a ação das drogas citotóxicas não são seletivas apenas para células tumorais, seus efeitos podem se manifestar sob a forma de toxicidade ou efeitos colaterais. Portanto, um dos fatores limitantes da quimioterapia veterinária é a toxicidade associada aos fármacos quimioterápicos, pois a medicina veterinária considera fortemente a intensidade dos efeitos colaterais dos tratamentos como fatores de qualidade de vida. (MORRIS; DOBSON, 2001).

Os efeitos citotóxicos dos fármacos antineoplásicos podem ser imediatos ou cumulativos. Os efeitos tóxicos imediatos se manifestam de 24 a 48 horas após o tratamento e ocorrem sob a forma de reações de hipersensibilidade, náuseas, vômitos e necrose tecidual. Já os efeitos tóxicos cumulativos são mais tardios e se manifestam como disfunções hepáticas, anormalidades cardíacas, distúrbios renais, dentre outros (GUSTAFSON; PAGE, 2013).

Alguns agentes citotóxicos desencadeiam ações tóxicas menos reversíveis. Dentre eles, se encontram a Ciclofosfamida, que pode provocar cistite hemorrágica; a Doxorubicina, que pode levar a cardiomiopatias e a Cisplatina, que por sua nefrotoxicidade, pode resultar em mielossupressão e infecção. Reforçando que, a maioria das drogas citotóxicas são mielossupressoras. As exceções mais notáveis são a Vincristina e a L-asparaginase (MORRIS; DOBSON, 2001).

Mielossupressão, distúrbios gastrintestinais e alopecia são os efeitos colaterais mais comuns das drogas quimioterápicas. Por isto, os animais submetidos a tratamento quimioterápico devem ser monitorados constantemente para identificar a ocorrência, a duração e a gravidade da mielossupressão. A realização de exames hematológicos é crucial, pois as citopenias (células sanguíneas anormalmente baixas) podem interromper o tratamento de forma transitória ou definitiva (DE PAULA, et al, 2015).

O monitoramento hematológico é vital em todos os casos em que o paciente seja tratado com drogas potencialmente mielossupressoras. Os principais efeitos de mielossupressão são anemia (raramente significativa e frequentemente indistinguível da anemia da própria neoplasia); neutropenia (risco significativo de infecção grave e sepse) e trombocitopenia (raramente grave o suficiente para causar sangramento espontâneo). Atualmente, as técnicas de tratamento disponíveis não fornecem solução para muitos tipos de câncer e apresentam alto potencial para toxicidade grave do paciente (MORRIS; DOBSON, 2001).

### **3. INDICADORES DE QUALIDADE DE VIDA**

A avaliação da qualidade de vida proposta por Alice Villalobos, leva em consideração sete critérios de comportamento. A essa escala, a autora estabeleceu HHHHMM, que, em



inglês significa: Dor (hurt); Apetite (hunger); Hidratação (hydration); Higiene (hygiene); Felicidade (happiness); Mobilidade (mobility); Mais dias bons do que ruins (more good days than bad days). A cada um desses critérios, os proprietários devem atribuir pontuação de 0 a 10 com base em suas observações. (RODRIGUES. LUCAS, 2015).

Já, de acordo com a escala de desempenho de Karnofsky, modificada por Misdorp, a qualidade de vida pode ser classificada em 5 níveis. No nível "0", o animal está em plena atividade, vida normal, sem fadiga ao exercício e boa condição corporal; No nível I, o animal está apto para exercícios, porém com fadiga e dispneia após o exercício; Já no nível II, há fadiga e dispneia até com exercícios moderados; No nível III, o animal está incapaz de praticar atividades rotineiras sozinho; Por fim, no nível IV, o animal encontra-se moribundo (NELSON; COUTO, 2015).

#### **4. MEDICINA INTEGRATIVA**

Medicina integrativa é a prática da medicina baseada em evidências, que considera o paciente como um todo, com o objetivo de definir as abordagens terapêuticas adequadas à obtenção da saúde e da cura (LIMA,2018). A Medicina Integrativa sugere que as terapias convencionais e as não convencionais sejam usadas em conjunto para um maior potencial de cura do paciente (OTANI; BARROS 2011).

Suas principais metas envolvem a promoção da saúde, a prevenção de doenças, a melhoria dos resultados dos pacientes, por meio da adoção de tratamentos mais suaves e com menos efeitos adversos, capazes de levar a uma melhor qualidade de vida (OTANI; BARROS 2011). Assim, a Medicina Integrativa é capaz de combinar terapias convencionais com terapia molecular, medicações à base de plantas, suplementos dietéticos, além de práticas de manipulação corporal, terapias energéticas, dentre outras (LIMA, 2018).

A medicina integrativa dispõe de diversas terapias, sendo a homeopatia, a fitoterapia e a acupuntura as que mais se destacam no tratamento do câncer (MELO, et al, 2011).

A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PNPIC), aprovada pelo Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), abre espaço de trabalho para o profissionais interessados nesta área, demonstrando que há interesse do governo em instalar as práticas de medicina integrativa na atenção básica à saúde, no sistema público (LIMA, 2018).

Nos tratamentos oncológicos veterinários, a homeopatia é muito bem utilizada, e tem como objetivo promover qualidade de vida, bem-estar físico e emocional, reduzir os sinais clínicos e os efeitos tóxicos decorrentes do tratamento convencional (SANTOS, 2018).

Quanto ao uso de fitoterápicos e plantas medicinais, vem crescendo e passando a ser utilizados por vários grupos, entre eles os pacientes oncológicos, na tentativa de amenizar os sintomas do tratamento convencional (NASCIMENTO, et al, 2019).

#### 4.1. *VISCUM ALBUM*

A espécie *Viscum album* (VA) é uma planta semiparasita, da família Loranthaceae, do norte da Europa ao noroeste da África, sudoeste e centro da Ásia e Japão, empregada pela medicina antroposófica para o tratamento das neoplasias malignas (KLINGBEIL, 2010) e possui como nomes populares visgo, visco-branco, visco, agárico, azevinho, pica-folhas, visqueiro, iscador (PORTO, 2014). Cresce em várias árvores hospedeiras, como macieira, freixo, espinheiro, lima, cedro do Líbano, larício, e mais raramente, em carvalhos e pereiras. Tem sido amplamente utilizado para tratamento de hipertensão, ansiedade, insônia, hemorragia interna ou aterosclerose e em terapias complementares contra o câncer (SINGH, et al, 2016). Seu extrato total é utilizado na Europa como tratamento complementar para tumores malignos, em conjunto com as terapias convencionais. (KLINGBEIL, 2010).

Vários fornecedores fito-farmacológicos como WELEDA, ABNOBA HEILMITTEL, HELIXOR HEILMITTEL, NOVIPHARM e MAD AUS comercializam um conjunto de diferentes preparações de Visco. As marcas de várias preparações são Iscador®, ABNOBAViscum, Cephalektin, Eurixor®, Helixor®, Isorel e Lektinol. VA e seus constituintes químicos têm propriedades imunomoduladoras, capazes de aumentar significativamente as respostas do interferon gama (IFN- $\gamma$ ), responsável por ativar macrófagos e regular resposta inflamatória (SINGH, et al, 2016).

Sua preparação ultradiluída apresenta como vantagens a não necessidade de internação, o aumento da sobrevida, a promoção da qualidade de vida, e efeitos colaterais amenos, pois diminui os efeitos deletérios e de toxicidade e melhora o sistema imunológico. (WEISSENSTEIN et al., 2014). Além disto, Lopes; de Carvalho; Sibata, (2007), ressaltam suas propriedades como modificador biológico na melhora da resposta imunológica, no efeito antitumoral, antiangiogênico, e na ativação de citocinas para a necrose tumoral. As evidências se encontram em mais de cem estudos clínicos. (SINGH, et al, 2016).

##### 4.1.1 BIOQUÍMICA E MECANISMO DE AÇÃO

O Visco Europeu possui uma série de fitoquímicos, incluindo lectinas, polissacarídeos, alcalóides, terpenóides, proteínas, aminas, peptídeos, polifenóis, flavonóides, fitoesteróis e

aminoácidos. (SINGH, et al, 2016). Os principais identificados são as lectinas (ML-I, ML-II, ML-III), as viscotoxinas e os polissacarídeos. (KLINGBEIL, 2010; BONAMIM et al, 2017).

As lectinas estimulam a atividade mitogênica de linfócitos T e aglutinação de células cancerosas. Já as Viscotoxinas contribuem ao induzir a citotoxicidade em células eucarióticas pela interferência na membrana celular e alteração da sua integridade (SINGH, et al, 2016).

Quando administrado em baixas concentrações, há liberação de citocinas, tais como: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , além de GM - CSF (GARDIN, 2007). Recentemente, descreveu-se a IL-12, associando-a ao efeito anti-tumoral pela indução da lectina de *Viscum album* (VAN HUYEN, et al., 2006; SCHWARTZ, 2007). Estudos sugerem a síntese celular proteica, apoptose celular, danos à membrana plasmática, efeito tóxico no aparato de Golgi. O efeito antiangiogênico refere-se ao não desenvolvimento do sistema vascular venoso, necessário para sobrevivência tumoral (BERTIOL, 2011; AL-ACHI, 2005).

#### 4.1.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E CONTRAINDICAÇÕES

De acordo com dados de experimentos in vitro, o VA não interfere na atividade citostática e citotóxica de vários quimioterápicos convencionais em concentrações típicas para uso clínico. Tais dados conferem conhecimentos sobre a segurança no tratamento quimioterápico com suporte de visco e infere que o VA pode ser usado concomitantemente com medicamentos oncológicos convencionais (WEISSENSTEIN, et al, 2014).

Os efeitos colaterais diminuem, significativamente, quando pacientes recebem uma combinação de terapia direcionada (trastuzumabe, bevacizumabe, rituximabe ou erlotinibe e extratos de VA complementares (THRONICKE, et al, 2018). Aplicações de VA concomitante com terapias convencionais demonstram ter um impacto na redução dos efeitos colaterais em ensaios experimentais, bem como na aplicação de rotina. Ainda não foram encontrados sinais de uma interação negativa (KIENE; KIENE, 2010).

Em estudo detalhado, o National Center for Complementary and Alternative Medicine, dos Estados Unidos, avaliou os efeitos recíprocos de extratos de *Viscum album* e gencitabina, sendo que a farmacocinética não foi influenciada (KIENE; KIENE, 2017).

Podem ocorrer reações alérgicas ou pseudoalérgicas com dosagens elevadas de viscolectina recombinante, o que não ocorre em extratos de *Viscum album* (KIENE; KIENE, 2010).

Em pacientes com doenças cardiovasculares, a administração de *Viscum album* requer cautela, uma vez que, em experimento, as visotoxinas reduziram a contração isométrica e causaram contratura e despolarização progressiva (SINGH, et al, 2016). O uso de VA deve ser

descontinuado se houver reação alérgica à substância. Deve haver suspensão do uso de *VA* até o controle, em quadros de hipertireoidismo agudo com taquicardia; tuberculose ativa; doenças granulomatosas crônicas e durante a terapia imunossupressora. Nos Tumores cerebrais primários ou metastáticos sem medidas terapêuticas para hipertensão intracraniana, a administração de *VA* deve aguardar tais medidas (MUNST; SCHLODDER, et al, 2013).

#### 4.1.3 NÍVEIS DE SEGURANÇA E FATORES DE QUALIDADE DE VIDA

Segundo Oei, et al, (2019), o tratamento adicional com *VA* é seguro até em pacientes com câncer e doenças autoimunes preexistentes. Thronicke, (2018), afirma que a adição de terapia com *VA* não aumenta os efeitos colaterais conhecidos do tratamento direcionado, podendo até mesmo reduzi-los.

Embora a terapia com *Viscum album* seja bem tolerada, podem ocorrer sintomas leves, semelhantes aos de gripe, e outros não específicos como cefaleia, cansaço, náuseas, febre, vermelhidão rápida no local da injeção, intumescência, endurecimento e prurido. Esporadicamente, podem ocorrer reações alérgicas ou pseudoalérgicas (KIENE; KIENE, 2017). A via SC de administração do visco pode desencadear dores de cabeça leves a intensas, calafrios, angina, febre e reações alérgicas (SINGH, et al, 2016). Vários ensaios clínicos randomizados sugerem que preparações de *VA* são seguras tanto para a sobrevida global quanto para a melhora da qualidade de vida (SINGH, et al, 2016). Esta melhora ocorre, principalmente, em relação à fadiga, sono, exaustão, energia, náuseas, vômitos, depressão, ansiedade, bem-estar emocional e funcional, e de forma menos consistente, no que diz respeito à dor e diarreia (KIENE; KIENE, 2010).

Na terapia com *VA*, complementa Kiene; Kiene, (2017), frequentemente se observa melhora significativa na capacidade de concentração dos pacientes. Com menos frequência, mas ainda com certa incidência, observa-se melhora de vigor, alegria de vida, interesse sexual e pela vida cotidiana, melhora no estado nutricional, peso, digestão e sensação de calor.

Não há nenhum fator de risco aumentado reconhecível para reações adversas a medicamentos (RAM) na utilização do *VA* concomitante a tratamentos quimioterápicos (SINGH, et al, 2016).

#### 4.1.4 APLICAÇÕES NA MEDICINA HUMANA

*Viscum album* é usado como um medicamento tradicional na Europa há séculos para tratamento de várias doenças em humanos como o câncer, distúrbios cardiovasculares, epilepsia, infertilidade, hipertensão e artrite (SINGH, et al, 2016).

A literatura disponível sobre o tema, aborda, principalmente, os resultados clínicos em seres humanos e estudos *in vitro* para análise da ação pró-apoptótica e antiproliferativa do extrato de *VA* (CARVALHO, 2015). Atualmente, um terço dos pacientes oncológicos na Alemanha utilizam *VA*, de forma injetável, como tratamento complementar em casos de câncer (KLINGBEIL, 2010). Os medicamentos ultradiluídos ou homeopáticos injetáveis, como o *VA*, têm sido cada vez mais utilizados em pacientes com câncer. (BONAMIM et al, 2017).

#### 4.1.5 APLICAÇÕES NA MEDICINA VETERINÁRIA

Embora haja registro de uma série de estudos pré-clínicos criteriosos e de vários estudos clínicos poderosos, os quais fornecem extensas linhas de evidência a favor da atividade antitumoral do *VA* quando usado concomitante à terapia convencional, o campo é infestado por um certo grau de ceticismo. (SINGH et al, 2016). Apesar dos estudos humanos publicados quanto aos benefícios da homeopatia na oncologia, são poucas as revisões literárias que reúnem os medicamentos homeopáticos eficazes para essas condições, principalmente em cães e gatos (NASCIMENTO, 2020).

O uso de *VA* em medicina veterinária, está registrado em poucos relatos de caso, como o descrito por Valle, et al, (2017), de uma cadela, diagnosticada com colangiossarcoma, onde foi instituída a homeopatia injetável com *VA*, em aplicações (SC), de *VA* em diluições D3/D6/D9/D12 e D30, diariamente, em associações com cromoterapia, auto hemoterapia, manejo nutricional e outros homeopáticos e fitoterápicos. Observou-se ação imunomoduladora após a 1ª aplicação da auto-hemoterapia, associada ao *VA* D3, sendo verificada melhora na contagem de leucócitos. O tratamento instituído foi efetivo, ao aumentar a sobrevida da paciente, desacelerando o crescimento tumoral e melhorando sua qualidade de vida.

Outro registro de uso de *VA* na veterinária é relatado por JÚNIOR, et al (2021), em que uma cadela, da raça Dachshund, oito anos de idade, foi atendida na Clínica São Francisco, em Barreiras, BA, onde o animal apresentava nódulo na região das mamas. Posterior a exames, foi realizada a pan-histectomia e mastectomia parcial, onde foi diagnosticado carcinoma em tumor misto, Grau II. Foram realizadas sessões semanais de *VA* durante 9 meses, em sub doses injetáveis de D3/D9 e D30 de 1 ml, distribuídos nos pontos de estímulos da acupuntura, e evidenciou-se melhora no aspecto clínico e físico do animal.

Lopes, et al, (2018), relata a evolução clínica de um caso de linfoma de cão, macho, nove anos, golden retriever, onde foram utilizadas ampolas de *Viscum album* nas dinamizações D3/D6/D9/D12 e D30 (combinados), em uso parenteral subcutâneo e endovenoso com diversos protocolos e outros fármacos naturais. Foi observado que os linfonodos submandibulares se

mantiveram aumentados em 20% do tamanho normal, e os demais parâmetros clínicos, como estabilidade, atitude, hidratação, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, mucosas e tempo de preenchimento vascular, mostraram-se normais, com boa analgesia durante o período de tratamento até o momento atual, sugerindo possível resposta imunomoduladora.

Conte, (2021), descreve o atendimento de uma cadela, castrada, Shih-Tzu, oito anos de idade, com claudicação. Após exames complementares e biópsia excisional, o diagnóstico histopatológico foi conclusivo de OSA fibroblástico. Além da quimioterapia intravenosa a cada 21 dias com carboplatina, em quatro sessões foram administradas aplicações (SC) de *VA* D2 a pedido dos tutores. Sugere-se que, devido aos possíveis benefícios do extrato da planta *VA* para pacientes oncológicos, esta pode ser uma alternativa para potencializar a terapia convencional contra as células neoplásicas.

#### 4.1.6 DADOS REPRESENTATIVOS DO USO DE *VISUM ALBUM* NA ONCOLOGIA

Vários estudos clínicos, de anos recentes, randomizados ou não, avaliaram a segurança e eficácia de preparações de visco, fornecendo evidências claras de que existe melhora na sobrevida e na qualidade de vida de pacientes com câncer tratados com preparações de VA. (SINGH et al, 2016).

AUTOR/ TRABALHO	SÍTIO TUMORAL	INTERVENÇÃO	RESULTADO
<p>KIENE; KIENE, 2017 (Revisão - 34 ensaios clínicos randomizados em camundongos e ratos).</p> <p>Objetivo: verificar a eficácia da terapia com <i>Viscum album</i> em tumores, quanto à sobrevida.</p>	<p>A maioria estudou tumores, gastrointestinais, câncer de pulmão, câncer de pele (melanoma), tumores de cabeça e pescoço, osteossarcoma, carcinoma da bexiga, câncer de rim, tumores cerebrais, linfomas e derrames pleurais malignos, entre outros.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 14 de células de melanoma,</li> <li>- 15 de células epiteliais</li> <li>- 13 de células mesenquimais.</li> </ul> <p>Estudos podem ter utilizado mais de um tipo de células neoplásicas.</p>	<p>Iscaador ou Helixor.</p> <p>Utilizada injeção subcutânea, duas a três vezes por semana, inicialmente com uma dosagem mais baixa, que foi aumentada lenta e gradativamente.</p>	<p>Sobrevida com cirurgia associada - 17 a 117 meses.</p> <p>Sobrevida sem cirurgia - 7,6 a 42 meses.</p>
<p>BONAMIN; CARVALHO; WAISSE, et al, 2017 (Revisão - 37 trabalhos com tratamentos experimentais de tumores in vivo, utilizando ratos e camundongos, entre 1996 e 2016).</p> <p>Objetivo: averiguar os efeitos antitumorais do VA,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupos de 5 a 20 animais em média, por estudo - incluíram grupos controle.</li> </ul>	<p>Principalmente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- câncer de mama; pulmão; colorretal; linfoma; útero; estômago; pâncreas e fígado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrato de planta inteira - 23</li> <li>- Lectina sozinha - 13</li> <li>- Lectina 1 recombinante - 4</li> <li>- Triterpenos - 3</li> <li>- Fração de alto e baixo peso molecular - 1</li> </ul> <p>Administrado por via intraperitoneal, oral, intranasal, intravenosa, subcutânea).</p>	<p>Dentre os resultados obtidos estão:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efeito antitumoral - 32 estudos; Sem efeito - 2 estudos;</li> <li>Crescimento do tumor - 2 estudos; Inibição de crescimento tumoral - 21 estudos; Ação imunomoduladora - 1 estudo; Inflamação e necrose da pele em melanoma (peritumoral) - 1 estudo; Perda de peso e nefrotoxicidade em tumores epiteliais - 2 estudos.</li> </ul> <p>A sobrevivência foi analisada em um total de 12 estudos, e foi maior nos grupos tratados em todos os estudos, em relação com o grupo controle.</p>
<p>OEI, et al, 2019 Artigo de Pesquisa - 106 pacientes humanos.</p> <p>Objetivo: verificar a segurança para humanos com doenças autoimunes preexistentes ao câncer e tratados com VA no Câncer Center Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Alemanha, entre 2011 e 2017.</p>		<p>Foram fornecidos extratos de VA de diferentes fabricantes: (92%) sc. injeções (43%) iv. injeções (8%) it. injeções, acompanhadas por s.c.</p> <p>As doses administradas e períodos de tratamento iv. variaram. Em muitos foram aplicadas além da quimioterapia e acompanhadas.</p> <p>Uso de 'Iscaador Qu spezial (Quercus)'.</p>	<p>Reações adversas documentadas e pacientes envolvidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eritema - 8; Endurecimento - 4;</li> <li>Reação Local - 3; Sensação de queimação local - 3;</li> <li>Reação não especificada - 3; Onda de calor - 2; Dor - 2;</li> <li>Pirexia - 1; Redução de cél brancas - 1; Inchaço - 1;</li> <li>Inchaço de g. linfáticos - 1; Reações alérgicas - 1</li> </ul> <p>O resultado sugere que o tratamento adicional com VA é seguro.</p>
<p>TROGER, et al, 2013</p>	<p>- Câncer de pâncreas localmente avançado ou metastático em pacientes com câncer de pâncreas,</p>		<p>Eventos adversos (perda de peso, dor, perda de energia, náuseas/vômitos, diarreia, ansiedade, vertigem, icterícia e valores anormais de bilirrubina, ALT e AST).</p>

<p>Estudo prospectivo, paralelo, aberto, monocentro, grupo sequenciado, randomizado de fase III. (Aplicação humana)</p> <p>Objetivo: averiguar a segurança e qualidade de vida de 220 pacientes submetidos a terapia com Iscator Quercus, no Hepato-Biliary Surgical Unit of the First Surgical Clinic of the Clinical Centre of Serbia (CCS), Belgrado, Sérvia.</p>	<p>localmente avançado ou metastático, não disposto a receber quimioterapia.</p>	<p>Injeções subcutâneas de extratos de VA ou não terapia antineoplásica (controle). Aumento de dose de 0,01 mg até 10 mg três vezes por semana.</p>	<p>16 – grupo VA 53 – grupo controle</p>
<p>KIENE; KIENE, 2010</p> <p>Objetivo: verificar a qualidade de vida e segurança em 26 ensaios clínicos randomizados (RCTs), com 3.058 pacientes, e 10 estudos controlados não randomizados, com 4.996 pacientes (Aplicação humana).</p> <p>Estudos realizados em hospitais acadêmicos, grandes hospitais comunitários e hospitais especializados em câncer ou departamentos ambulatoriais.</p>	<p>Principalmente, mama; ovário; colo do útero; corpo do útero; colorretal; pâncreas; gastrointestinal; pulmão; cabeça e pescoço; melanoma; osteossarcoma.</p>	<p>- Combinações de vários tipos de apresentação de VA e tratamento convencional – 22 - Via subcutânea – 34 - Via infusão intravenosa – 2 - Iscador, Helixor, Eurixor, Isorel, Lektinol, Abnoba</p>	<p>Benefício do VA na QoL – 22 Nenhuma diferença - 3, Resultados mistos – 1 Não apresentou resultados de Qual. de vida. – 1 - urticária e angioedema – 1 - Reação generalizada – 1 - Reação local com quimioterapia concomitante – 1</p>
<p>CARVALHO, 2015</p> <p>Metanálise de 45 artigos indexados no PubMed entre os anos de 1983 a 2014. 19 - in vitro e 26 - in vivo. Objetivo: avaliar artigos indexados no sistema PubMed nos últimos 30 anos, língua inglesa, sobre os efeitos do VA em tumores experimentais in vitro e in vivo.</p>	<p>- Linfoma, câncer de mama, câncer de bexiga, sarcoma, melanoma, células leucêmicas humanas, Ehrlich, fibrossarcoma, Tumor de Walker, linfoma de Dalton.</p>	<p>- Extrato aquoso fermentado de VA - Triterpenos extratos do VA - Extrato etanólico de VA - Lectina isolada de VA - Viscotoxina isolada de extrato etanólico - Aglutinina isolada de VA</p>	<p>IN VITRO - citotoxicidade por indução de apoptose ou necrose - 15/19, - Mudanças na proliferação celular - 3/19 - Produção de citocinas, imunoglobulinas e atividade celular - 5/19 - Resultado negativo – 2 IN VIVO - Eficácia in vivo - 22/26 Efeitos negativos - 04/26 Alguns relacionados a crescimento tumoral.</p>
<p>THRONICKE, 2018</p> <p>Estudo observacional: - 126 pacientes - grupo controle - 184 pacientes - grupo da combinação com VA</p> <p>Objetivo: levantar perfil de segurança da terapia alvo com VA.</p>	<p>Tipos mais prevalentes: - câncer de mama (36,5%), - câncer digestivo / gastrointestinal (27,1%) - câncer respiratório / torácico (20%).</p>	<p>Preparações homeopáticas: VA fraxini (abnoba) VA quercus (carvalho) VA mali (macieira) VA Pini (pinheiro).</p>	<p>Nenhum AEs (adverse effects) graves e reações adversas graves foram documentados no estudo de coorte total. AE mais comuns no grupo da combinação: - terapia VA adicional reduziu significativamente a probabilidade de descontinuação do tratamento oncológico.</p>



AUTOR	OUTRAS CONSIDERAÇÕES:
KIENE; KIENE, 2017	<p><b>QUALIDADE DE VIDA</b> - Com a terapia com <i>Viscum album</i> frequentemente também se observa uma melhora significativa no quadro de fadiga, exaustão e sono, náuseas, vômitos e apetite, bem-estar emocional, tristeza, ansiedade, depressão, irritabilidade e concentração. Com menos frequência, mas ainda com certa incidência, observou-se melhora de vigor, bem-estar funcional, capacidade para trabalhar, alegria de vida, sensação de mal-estar, interesse sexual e pela vida cotidiana, vitalidade, bem-estar, estado nutricional, peso, digestão e sensação de calor.</p> <p><b>COMBINAÇÃO COM QUIMIOTERAPIA</b> - Até o final do trabalho, não foram encontrados sinais de uma interação negativa. Um estudo detalhado do National Center for Complementary and Alternative Medicine, dos Estados Unidos, examinou os efeitos recíprocos de extratos de <i>Viscum album</i> e gencitabina. A farmacocinética não foi influenciada.</p> <p><b>SEGURANÇA</b> - A terapia com <i>Viscum album</i> é geralmente bem tolerada. Frequentemente ocorrem leves sintomas, semelhantes aos da gripe, diversos sintomas brandos não específicos (cefaleia, cansaço, náuseas), febre, e vermelhidão passageira no local da injeção, intumescência, endurecimento e prurido. Esporadicamente, ocorrem reações alérgicas ou pseudoalérgicas.</p>
OEI, et al, 2019	<p><b>EFEITOS ADVERSOS</b> - Para todo o estudo de coorte, observou-se que a maioria dos AEs relacionados ao <i>VA</i> foram de intensidade leves ou moderados. Para nenhum dos 30 pacientes do subgrupo de <i>VA</i> de longo termo foi registrado qualquer agravamento ou surto de doenças autoimunes subjacentes durante o tratamento com <i>VA</i> e nenhum aumento da taxa de AEs não relacionados com <i>VA</i> foi observada. Os dados foram coletados durante a prática clínica, representando dados reais.</p>
TROGER, et al, 2013	<p><b>SOBRE O ESTUDO</b> - Pacientes com câncer de pâncreas localmente avançado ou metastático, não disposto a receber quimioterapia, foram encaminhados aos locais de estudo em sete centros diferentes na Sérvia. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Clínico da Sérvia em Belgrado, entre janeiro de 2009 e dezembro de 2010.</p> <p><b>QUALIDADE DE VIDA</b> - Os pontos finais secundários deste estudo foram: qualidade nos parâmetros de vida, sinais vitais, status de desempenho, peso e medicação concomitante.</p>
BONAMIN; CARVALHO; WAISSE, et al, 2017	<p><b>METODOLOGIA</b> - Grande quantidade de heterogeneidade metodológica entre os estudos, que impedem comparações conclusivas. Tomados em conjunto, os resultados são altamente variáveis e divergentes, e nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada.</p>
KIENE; KIENE, 2010	<p>A duração do acompanhamento em relação à QoL foi de 4 meses a 1 ano na maioria dos estudos.</p> <p><b>QUALIDADE DE VIDA</b> - As melhorias ocorreram, principalmente, em relação à capacidade de empenhar-se, fadiga, sono, exaustão, energia, náuseas, vômitos, apetite, depressão, ansiedade, capacidade para o trabalho e bem-estar emocional e funcional em geral e, de forma menos consistente, no que diz respeito à dor, diarreia. Notavelmente, a maioria dos estudos de <i>VA</i> revisados descreveram melhora na fadiga, exaustão e sono durante o tratamento.</p> <p>- Redução de efeitos colaterais das terapias convencionais (quimioterapia, radiação) em estudos experimentais, bem como na aplicação diária de rotina.</p>
CARVALHO, 2015	<p><b>AÇÃO</b> - A ação do <i>VA</i> foi favorável à inibição da proliferação das células tumorais em 85% dos casos.</p> <p>Entende-se como resultados positivos aqueles claramente anti-tumorais: expressão de genes pró-apoptóticos, antiangiogênese, redução do volume tumoral e de metástases, citotoxicidade mediada por células NK, aumento de sobrevida.</p>
THRONICKE, 2018	<p><b>SEGURANÇA</b> - 23 tratamentos foram interrompidos no grupo de controle em comparação com 13 interrupções de tratamento no grupo combinacional. Apenas tratamentos no grupo controle tiveram duração regular em comparação com 20 tratamentos regulares no grupo combinacional.</p>

#### 4.1.7 LIMITAÇÕES QUANTO À COMPROVAÇÃO DA EFICÁCIA E PONTOS DE DÚVIDA QUANTO À EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO FÁRMACO

As revisões em quase todos os estudos sofreram de deficiências metodológicas em algum grau, e muitos não foram conclusivos. Isto pode ser devido à origem homeopática da terapia, ou efeitos ainda inconclusivos na revisão Cochrane ou a relatórios científicos tecnicamente dispersos de exploração dos mecanismos moleculares e celulares quando submetidos às terapias a base de visco em pacientes com câncer. A terapia deve ter como objetivo dados clínicos baseados em evidências, de qualidade superior, desenho de estudo transparente e pontos finais claros para fornecer maior percepção. Uma análise mais cuidadosa dos efeitos de *VA* deve ajudar a esclarecer certo ceticismo que obscurece seu uso, e pode fornecer indicadores mais eficazes para os médicos. (SINGH, et al, 2016)

As conclusões extraídas dos resultados são limitadas devido a estudo não longitudinal, natureza nem sempre randomizada ou controlada, possivelmente avaliando grupos heterogêneos de pacientes quanto a entidades tumorais, estágio da doença e intensidades variáveis e formas de aplicação de terapias simultâneas. (THRONICKE, et al, 2018).

### 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notório o potencial que o *Viscum album* oferece como adjuvante nos tratamentos oncológicos, quando o objetivo é a melhora da qualidade de vida dos pacientes e o aumento da sobrevida, por conta da ação antitumoral do fármaco. Entretanto, estudos para aplicação na veterinária ainda são muito incipientes, dificultando a definição da melhor terapia e protocolo a serem utilizados. Nota-se que todos os relatos veterinários apresentaram protocolos diversos, demonstrando não haver consenso sobre eles. O potencial para uso de *Viscum album* é imenso, assim como é imenso o desafio em elucidar todos os pontos necessários para a aplicação assertiva deste fármaco. Portanto, estudos veterinários específicos, homogêneos, randomizados e controlados são prementes para compreensão de todo este potencial.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERTIOL, G. 2011; AL-ACHI. 2011. **Medicina integrativa no tratamento de linfoma canino.** Trabalho de conclusão de curso (Graduação) - Medicina Veterinária. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. RS. 2011. Disponível em: <https://tinyurl.com/URLCURTOMedicinaIntegrativa> Acesso em: 22 out. 2021.

BONAMIN, L. V.; CARVALHO, A. C.; WAISSE, S. (*Viscum album* (L.) in experimental animal tumors: A meta-analysis). 2017. Centro de Pesquisa, Universidade Paulista, São Paulo **Experimental and Therapeutic Medicine**. v. 13. 2017. Disponível em: <<https://tinyurl.com/TherapeuticMedicine>> Acesso em 28 set, 2021.

CARVALHO, A. C. **Atividade anti-neoplásica de *VISCUM ALBUM* (I) em tumores experimentais: revisão crítica e estudo experimental em tumor de ehrlich** (Doctoral dissertation, Universidade Paulista). 2015. Disponível em: <<https://tinyurl.com/AtividadeViscumAlbum>> Acesso em 22 set. 2021.

CONTE, F. **Osteossarcoma parosteal canino - relato de caso**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) - Medicina Veterinária. Universidade Federal de Santa Catarina. Curitibanos. SC. 2021. Disponível em: <<https://tinyurl.com/RelatoCasoPUBVET>> Acesso em 22 set. 2021.

DE PAULA, C. R.; ANJOS, D. S.; GOUVEIA, S. C. Principais efeitos adversos dos quimioterápicos em 45 cães atendidos na UNIFRAN - **I Simpósio de Oncogeriatrics em Pequenos Animais** Univ. de Franca. 2015. Disponível em: <<https://tinyurl.com/CancerHepatiteC>> Acesso em 28 set. 2021.

GARDIN, N. E. ***Viscum album* no tratamento complementar do câncer e da hepatite C**. 2 ed. Weleda do Brasil Lab e Farm LTDA. 2007. p33.

GUSTAFSON, D. L.; PAGE, R. L. **Cancer Chemotherapy**. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D.M.; PAGE, R. L. Small animal clinical oncology. 5. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013. p. 157-179.

JÚNIOR, L. C. L.; LOPES, E. B.; SANTOS, C. M.; VALOIS, A. A. C.; MENEZES, N. J.; SANTANA, S. S.; LIMA, I. S. S. **Tratamento integrativo homeopático e farmacopuntura com *Viscum album* em carcinoma mamário canino: Relato de caso**. Unidade Regional Brasileira de Educação UNIRB - Unidade Regional Brasileira de Educação. Barreiras-BA. 2021. Disponível em: <<https://tinyurl.com/Carcinomamamariocanino>> Acesso em 28 set. 2021.

KIENLE, G. S. KIENNE, H. Clinical trials of mistletoe therapy for cancer – A review. Artigo de revisão - **Arte Médica Ampliada** Vol. 37, n. 2. 2017. Disponível em: <<https://tinyurl.com/MistletoeTherapy>> Acesso em 28 set. 2021.

KIENLE G. S.; KIENE, H. Influence of *VISCUM ALBUM* L (European Mistletoe) Extracts on Quality of Life in Cancer Patients: Systematic Review of Controlled - Clinical Studies. 2010. **Integrative Cancer Therapies**. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1534735410369673>> Acesso em 28 set. 2021.

KLINGBEIL, M. F. G. **A ação do *VISCUM ALBUM* em cultivo celular de carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço**. Tese de Doutorado – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. São Paulo. 2010. Disponível em: <<https://tinyurl.com/TumorCabeça>> Acesso em 21 ago. 2021.

LIMA, P. T. R. **Bases da Medicina Integrativa**. Ed. Manole, 2018. Pg 33-333.

LOPES, D. F.; DE CARVALHO, A. C.; SIBATA, M. N. Estudo de casos clínicos oncológicos em caninos e felinos tratados com homeopatia injetável (2005-2007), **PUBVET**, v.1, n.6, 2007. Disponível em: <http://bichosonline.vet.br/wp-content/uploads/2014/09/VISCUM.docx> Acesso em 22 ago. 2021.

LOPES, D. F. ; VALLE, A. C. V. ; SIBATA, M. N. ; SIBATA, A. C. S. ; CARVALHO, A. C.. Tratamento e Estadiamento de Linfoma Canino com *Viscum album* Ultradiluído e Associações Homeopáticas: Relato De Caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 16, n. 2, p. 8-81, 3 dez. 2018.

MORRIS, J.; DOBSON, J. **Small Animal Oncology**. First published 2001. Blackwell Science Ltd. 3 Treatment Options, p. 31 – 34. 2001 Disponível em: < <https://vetbooks.ir/small-animal-oncology/>> Acesso em 29 ago. 2021.

MÜNST, N. E.; SCHLODDER G. D. Helixor (*Viscum album* ) na prática clínica: como iniciar o tratamento e encontrar a dose adequada para cada paciente. **Arte Médica Ampliada** Vol. 33 | N. 2 | 2013. Disponível em: <https://tinyurl.com/HelixorViscum> Acesso em 28 ago. 2021.

NASCIMENTO, L. B. O. **A homeopatia como terapia integrativa na oncologia em cães e gatos**. 2020. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) - Medicina Veterinária. Universidade Federal da Paraíba Campus II – Areia-PB- Paraíba. 2020. Disponível em:

<<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/20213/1/LBON23062021-MV323.pdf>>  
Acesso em: 21 ago. 2021.

NASCIMENTO, B. P.; MACHADO, T. J. S.; ARAGÃO, K. S. Análise do uso de fitoterápicos e plantas medicinais por pacientes com câncer de mama. **Biosaúde**, Londrina, v. 21, n. 1, 2019. Disponível em: <<https://tinyurl.com/Fitoterapicos>> Acesso em 29 ago. 2021.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro:Elsevier, p. 1134 - 1153. 2015.

NISHIYA A. T.; UBIKATA, R.; SOBRAL, R. A. Quimioterapia Antineoplásica. *in*: JERICÓ, M. M. NETO, J. P. A. KOGICA. M. M. 2015. **Tratado de Medicina Interna de Pequenos Animais**. Cap 58. p. 1630.

OTANI, M. A. P.; BARROS, N. F. A Medicina Integrativa e a construção de um novo modelo na saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n.3, p.1801-1811, 2011. Disponível em: <<https://tinyurl.com/MedicinaIntegrativa>> Acesso em 21 ago. 2021.

OEL, S. L.; THRONICKE, A.; KRÖZ, M.; MATTHES, H.; SCHAD, F. Use and Safety of *VISCUM ALBUM* L Applications in Cancer Patients With Preexisting Autoimmune Diseases: Findings From the Network Oncology Study. **Integrative Cancer Therapies** Volume 18(1): 1 –10. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6432670/>> Acesso em 28 set. 2021.

PORTO, A. 2014. **Tudo sobre plantas** Disponível em: <<https://https://tudosobreplantas.wordpress.com/tag/viscum-album/>> Acesso em 29 ago. 2021.

RODRIGUES, L. C. S.; LUCAS, S. R. R. Avaliação Clínica do Paciente Oncológico. *in*: JERICÓ, M. M. NETO, J. P. A. KOGICA. M. M. 2015. **Tratado de Medicina Interna de Pequenos Animais**. Cap 54. p. 1546 - 1563.

SANTOS, A. P. **Homeopatia na Oncologia Experimental: revisão sistemática**. São Paulo: Universidade Paulista, 2018. Tese de Doutorado. Universidade Paulista. SP.2018 Disponível em:<<https://tinyurl.com/HomeopatiaOncologia>> Acesso em 28 set. 2021.

SCHWARTZ C. **A lectina vegetal km+ induz a ativação de neutrófilos humanos com consequente aumento da capacidade fagocítica e micocítica**. Dissertação de mestrado da Universidade Católica do Paraná. 2007. Disponível em: <<https://tinyurl.com/Lectinavegetal>> Acesso em 28 set. 2021.

SINGH, B. N.; SAHA, C.; GALUN, D.; UPRETI, D. K.; BAYRY, J.; KAVERI, S. V. European *VISCUM ALBUM*: a potent phytotherapeutic agent with multifarious phytochemicals, pharmacological properties and clinical evidence. **RSC Advances, Royal Society of Chemistry. Sorbonne Universite. Fr.** 2016. Disponível em: <<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01305552/document>> Acesso em 28 set. 2021.

TROGER. W; GALUN. D; REIF. M; SCHUMANN. A; STANKOVIC. N; MILICEVIC. M. A *VISCUM ALBUM* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A randomised clinical trial on overall survival a Clinical Research. **Institute for Clinical Research**, Berlin, Germany . 2013. Disponível em: <<https://www.ejcancer.com/action/showPdf?pii=S0959-8049%2813%2900550-9>> Acesso em 28 ago. 2021.

THRONICKE, A.; OEL, S. L.; MERKLE, A.; MATTHES, H.; SCHAD, F. Clinical Safety of Combined Targeted and *VISCUM ALBUM* L. Therapy in Oncological Patients. **Network Oncology, Research Institute Havelhöhe**, Kladower Damm, Berlin, Germany. 2018. Disponível em: <https://https://tinyurl.com/NetworkOncology> Acesso em 28 set. 2021.

VALLE. A. C. V.; LOPES. F. D.; LIMA L.; SIATA. M.; SIBATA. A. S.; ANDRADE. R. V.; MARTINS. F. M.; BLUME. G.; ELOY. R.; CARVALHO. A. C. *VISCUM ALBUM* no tratamento integrativo do colangiocarcinoma em cão (Cannis familiaris): relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 16, n. 2, p. 89-90, 3 dez. 2018.

WEISSENSTEIN, U.; KUNZ, M.; URECH, K. **Interaction of standardized mistletoe (*VISCUM ALBUM*) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects in vitro.** BMC Complement. Altern. Med., 2014. Disponível em: <https://tinyurl.com/CancerEffects>> Acesso em 29 ago. 2021.

## GLOSSÁRIO

- ESTUDOS RANDOMIZADOS - os grupos utilizados no experimento têm seus integrantes escolhidos de forma aleatória.
- ESTUDOS RANDOMIZADOS FASE III - Durante esta fase, se espera obter maiores informações sobre segurança, eficácia e interação de drogas.
- ESTUDOS DE COORTE – Selecionam-se populações exposta e não exposta a determinado fator, fazendo seu acompanhamento por um determinado período de tempo, ao final do qual deve ser analisado o efeito do fator de exposição no aparecimento do desfecho.
- ENSAIOS CLÍNICOS LONGITUDINAIS - estudos em que a exposição ao fator ou causa está presente ao efeito no mesmo momento ou intervalo de tempo analisado. Estudo com seguimento, sequencial.
- ESTUDO PROSPECTIVO – o pesquisador está presente no momento da exposição de um ou mais fatores e acompanham por um período de tempo para observar um ou mais desfechos.
- ESTUDO PARALELO – são ensaios clínicos longitudinais, prospectivos, aleatorizados e com mascaramento (cegamente, encobertamento), sendo considerados como padrão ouro para evidenciar a eficácia da intervenção em investigações na área médica
- FARMACOCINÉTICA – A farmacocinética é o estudo do caminho que o medicamento faz no organismo desde que é ingerido até que é excretado.
- GRUPO ABERTO – Sem cegamento.
- GRUPOS CONTROLE - Seleciona-se uma população com determinado desfecho de interesse (casos) e outra, semelhante ao primeiro grupo, sem o desfecho de interesse (controles).
- HELIXOR - Existem três tipos de Helixor, de acordo com a árvore hospedeira de onde o *Viscum* foi colhido: Helixor A (*Abietis* ou abeto), Helixor M (*Mali* ou macieira) e Helixor P (*Pini* ou pinheiro), produzido por Helixor Heilmittel GmbH.
- ISCADOR - é uma preparação aquosa estéril derivada do *Viscum album* . cultivado em carvalho (*Quercus*), macieira (*Mali*) e pinheiro (*Pini*) e fermentado com *Lactobacillus plantarum*, produzido por Weleda AG, Arlesheim, Suíça.

- METANÁLISE - Os trabalhos originais publicados na literatura são revisados e selecionados de maneira sistemática, e os resultados deles podem ser sumarizados sob um único parâmetro de magnitude de efeito (a metanálise).

- REVISÃO COCHRANE – Cochrane é uma rede global independente que tem por missão “possibilitar a tomada de decisões em saúde baseadas em evidências através da produção de revisões sistemáticas de alta qualidade, relevantes e acessíveis, e de outros tipos de sínteses de evidências”.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Senhor Deus, por ter aberto as portas para que eu realizasse este sonho, por ter me fortalecido e me enchido de determinação e força para atravessar todo este período de forma leve e sadia.

À minha filha Juliana, pelo apoio, incentivo e pela demonstração de orgulho por fazer parte deste desafio, e aos meus netos, que sempre recarregaram minhas energias com todo amor do mundo.

À minha irmã Telma por me acompanhar de perto nesta caminhada e me acolher sempre que precisei de um suporte, e à minha sobrinha Ana, por fazer parte deste sonho e tornar esta jornada tão feliz.

A todos os professores que participaram deste processo, pelo exemplo e incentivo e por acreditarem no meu potencial. Em especial, agradeço à professora Fabiana Volks, por me abrir os horizontes quanto à literatura, congressos, cursos, escrita de artigos e por sempre me impulsionar na aplicação do aprendizado.

À minha orientadora Manuella Rodrigues de Souza Mello, por me motivar a buscar todas as formas de tornar este trabalho o mais completo possível e por acreditar e confiar nos resultados.

À minha grande amiga Vivianne Rosa Vale, por caminhar junto, por me apoiar em todos os momentos e por estar comigo na alegria e em situações de tensão, inerentes ao curso, mas sempre com muita paciência e generosidade.

Aos meus amigos, que compreenderam minha ausência e sempre demonstraram carinho e preocupação neste processo.

Agradeço à Ana, minha secretária e amiga, por cuidar de tudo e estar sempre disponível para tornar as coisas mais fáceis.

A todos que participaram de perto ou de longe e torceram pelo meu sucesso, minha sincera gratidão!