

**Estúdio Clínico Randomizado Placebo Controlado para
evaluar la eficacia y seguridad del Inmunomodulador Canova®
en terapéutica de pacientes portadores de Sida
en uso de anti-retrovirales**

Maria das Graças da Mota Silveira Sasaki
Profesora del Departamento de Salud Comunitaria
Servicio de Infectología del Hospital de Clínicas de
la Universidad Federal de Paraná

2001

ÍNDICE

Agradecimientos	03
1. Introducción	04
2. Revisión de Literatura	04
2-1 Inmunomoduladores	05
2-2 Agentes Inmunoterapéuticos de Práctica Clínica	05
2-2.1 Inmunomoduladores Estimulantes	05
2-3 Inmunomodulares Químicos	06
2-4 Anticuerpos Monoclonales	06
2-5 Inmunomoduladores Depresores	06
2-6 Inmunomoduladores Homeopáticos	06
2-6.1 Inmunomodulador Canova	06
3. Metodo y Casuística	07
3-1 Criterios de Inclusión	07
3-2 Criterios de Exclusión	07
3-3 Modelo de Estudio	07
3-4 Medicamento en Estudio (Canova®)	08
3-5 Evaluación Laboratorial	08
3-6 Análisis Estadístico	09
4. Resultados	09
5. Discusión	17
6. Conclusiones	18
7. Conclusión General	18
8. Referencias Bibliográficas	19
9. Equipo Colaborador	21

AGRADECIMIENTOS

- **A los pacientes portadores de HIV/Sida que contribuyeron para la realización de éste trabajo.**
- **Canova do Brasil por el apoyo financiero dado a la investigación.**
- **Al Equipo Colaborador.**

“Tristes tiempos éstos donde es más fácil hacer la fusión de un átomo que de un preconcepto.”

Albert Einstein

1 Introducción

El Sida es una inmunodeficiencia causada por el retrovirus HIV, el cual utiliza varios mecanismos de “escape” a los procesos de defensa orgánica. Uno de los mecanismos, que es objeto de estudio mundial, son las frecuentes mutaciones sufridas por su material genético, esquivando de esa manera, parcialmente, la defensa celular y humoral.

Quedó evidenciado que Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), apartados de individuos que recibían terapias anti-retrovirales altamente activa (HAART), basada en la asociación de fármacos inhibidores de la transcriptasa reversa (ITRNN) y de los inhibidores de la protease (IP), evidenciarían resistencia a múltiples drogas, llevando a la falencia terapéutica.¹

Este hecho obliga a los investigadores a buscar estrategias terapéuticas, tentado bloquear la entrada del virus en las células y aumentar la inmunidad del individuo.

Se sabe también que el desequilibrio en la producción de citoquinas, principalmente las pro-inflamatorias, está directamente ligado a la inmunopatogenia del Sida. Entre ellas, está el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), lo cual puede inducir directamente la expresión de HIV a través de la activación del Factor de Necrosis, aumentando su replicación².

El Inmunomodulador Canova® es un compuesto medicamentoso producido a partir de tinturas homeopáticas que figuran en la farmacopea mundial y de amplia aplicación: *Aconitum napellus*, *Thuya occidentalis*, *Bryonia alba*, *Lachesis muta* y *Arsenicum album*.

No presenta toxicidad y es indicado en enfermedades donde el sistema inmunológico se encuentra deprimido, como cáncer y Sida.

El medicamento Inmunomodulador Canova® presenta una acción inmunomoduladora, actuando directamente sobre los macrófagos, células que tienen influencia directa e indirectamente en el Sistema Inmune (Piemonte y Buche), quienes mostraron que, la acción del Canova®, ocasiona una disminución en la producción y liberación de TNF α por los macrófagos³, justificando en parte la respuesta positiva evidenciada en la clínica médica.

Esta medicación viene siendo utilizada por los individuos portadores de HIV/Sida, principalmente los que, debido a la resistencia o intolerancia a la medicación convencional, están fuera de posibilidades terapéuticas.

Con el objetivo de comprobar la real eficacia o no de éste medicamento sobre pacientes HIV/Sida, realizamos el presente estudio.

2 Revisión de literatura

La investigación inmunológica salió de los laboratorios experimentales para encontrar aplicación práctica y, hoy, ya es posible decir que la inmunología ha sido la única especialidad clínica en estos últimos años, que, en vez de sub-especializarse, se viene generalizando, penetrando en los segmentos clínicos, introduciendo nuevos abordajes clínicos y de diagnóstico, así como nuevas terapias.

Especialmente en el campo donde la inmunología y la infectología se mezclan y, al no lograrse combatir las molestias infecto-contagiosas, la inmunología viene realizando una pregunta cada vez mas frecuente en la infectología moderna: El que hacer cuando el antibiótico y/o antiviral no bastan?

Se sabe que la mejoría de las condiciones de vida, proporcionarán un aumento de la expectativa de vida, en consecuencia, un aumento de la población con edad avanzada.

Este hecho hace que las personas con mayor edad sean más susceptibles a las infecciones, necesitando tratamientos con antibióticos, aumente la cantidad de individuos

inmunodeprimidos que necesitarán de terapias inmunodepresoras por trasplantes u otras situaciones clínicas; la pandemia del Sida; la resistencia a los nuevos antimicrobianos y las limitaciones económicas traerán como consecuencia resultados insatisfactorios.

Estos acontecimientos llevaron a la conclusión de que, principalmente en relación al HIV, la posibilidad de restaurarse el equilibrio agente-individuo apenas con anti-retrovirales sea debido a los costos, a la eficacia, a la toxicidad, etc., se está tornando cada vez más necesario el desarrollo de otras alternativas viables. En este punto se inserta el desenvolvimiento de los agentes inmunoterápicos, cuya función en la Infectología es ayudar a restaurar el equilibrio agente-individuo, permitiendo la cura. Se busca, mediante esos agentes inmunoterápicos, destruir al agente infeccioso, pudiendo dar condiciones al propio organismo de hacerlo, estimulando a los sistemas responsables por esto o corrigiendo determinada situación que esté perjudicando la acción de los mismos.

Se sabe que, en el futuro, la inmunoterapia podrá sustituir la terapia antimicrobiana, pero, en el momento actual la asociación de una terapia antimicrobiana adecuada, potencializada a través de la inmunoterapia, podrá obtener resultados positivos.⁴

2.1 Inmunomoduladores

Concepto:

Se define como inmunomodulador a una droga capaz de normalizar una respuesta inmunológica deficiente, inadecuada o hiperactiva, restaurando así un buen funcionamiento de los mecanismos de defensa del individuo. Por ejemplo: el macrófago no puede destruir las microbacterias en el medio intracelular sin la presencia de IFN γ , citoquina ésta, producida por el organismo. En su ausencia, el macrófago servirá de reservatorio para la microbacteria diseminando así la infección. En este caso la presencia de IFN γ actuaría como inmunomodulador corrigiendo el defecto inmunológico.

Otro ejemplo es la meningitis bacteriana, que es responsable por una intensa respuesta inflamatoria del organismo, causando lesiones neurológicas, las veces irreversibles, que pueden ser moderadas en presencia de esteroide, disminuyendo la intensidad de la respuesta inflamatoria del individuo. Podemos observar que el papel de la droga fue estimular una función en el primer caso y de desestímulo en el segundo. Ambos son considerados inmunomoduladores.⁴

2.2 Agentes inmunoterápicos en la práctica clínica

2-2.1 Inmunomoduladores estimulantes

Algunos estudios se están desarrollando para determinar la eficacia de las hormonas tímicas, con la función de aumentar la población de células T, ampliando la respuesta inmune en el Sida.

Representantes de éste grupo son: Timosina α I, Timopoiatina, Factor Humoral Tímica y Citoquinas, las cuáles ya tienen gran aplicación clínica. Entre ellas IL-2, punto clave de la respuesta inmunológica, presentando buenos resultados en los pacientes portadores de Sida.^{5,6}

El IFN α que activa la resistencia celular antiviral individual, dificulta la propagación intercelular de los virus. También retarda la replica de los HIV hasta un 90% *in vitro*.

Pincus y Wehrly estudiaron recientemente el efecto de varios agentes antivirales y inmunomoduladores en cultivo de células CD4 infectadas con HIV, concluyendo que la

combinación más eficaz en la supresión del HIV fue la zidovudina (AZT) con IFN α .7 IFN γ actúa sobre las células *Natural Killer* (NK) con potente efecto estimulador sobre las citoquinas, teniendo la capacidad de activar macrófagos y aumentar la respuesta inmunológica del individuo. Su principal indicación es en enfermedades granulomatosas como hanseniasis, leishmaniasis. El GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) es una citoquina que restaura la cantidad de polimorfonucleares en pacientes neutropenicos, principalmente post -quimioterapia, reduciendo la incidencia de infecciones oportunistas.

Recientes estudios tienen demostrado que el GM-CSF tiene actividad en la supresión de la carga viral en los individuos infectados por el HIV, disminución de la resistencia viral y aumento en la cantidad de CD4. 8

2.3 Inmunomoduladores químicos

Imidazólicos (levamisol) Tióis (N-acetilcisteína), análogos de Ácidos nucleicos.

2.4 Anticuerpos monoclonales

Son anticuerpos con afinidad única, con el objetivo de neutralizar el antígeno.

2.5 Inmunomoduladores depresores

Corticoides

2.6 Inmunomodulador homeopático

2.6.1 Canova

Los medicamentos del complejo homeopático Inmunomodulador Canova® promueven una acción reguladora del sistema inmunológico a través de la estimulación del macrófago. Su actividad inmunomoduladora provoca alteración morfológica en los macrófagos, los cuales pasan a presentar estructura característica de célula activada, como citoplasma grande, con proyecciones celulares más numerosas, núcleo rico en eucromatina y un aumento substancial del volumen citoplasmático. Además, hay redistribución de algunas moléculas como integrinas α y β 1, filamentos de actina y receptores Fc. Alteraciones fisiológicas son detectadas en apenas 48 horas, cuando los macrófagos mostraron una producción disminuida de TNF α .³ (Piemonte, M 2000).

El Canova®, también estudiado en la Universidad Federal de Pará, comprobó que este medicamento homeopático no es mutagénico, no presenta toxicidad, genotoxicidad o mitogenicidad⁹ en linfocitos humanos y, conforme estudios *in vitro* e *in vivo*, es capaz de aumentar la respuesta inmune a través de alteraciones funcionales y estructurales en los macrófagos¹⁰. (datos de Tesis de Maestrado).

Estudios en la Universidad Federal de Paraná demostraron que el Canova®, activa macrófagos alveolares humanos en 24 horas, aún de pacientes extremadamente debilitados¹⁰.

En la Universidad Estadual de Río de Janeiro, se detectó actividad de la enzima NADHoxidase en macrófagos tratados con el Canova,® enzima que caracteriza macrófagos activados. Se comprobó, una reducción significativa en la tasa de penetración de parásita *Toxoplasma gondii* en el macrófago tratado con éste medicamento. (Tesis de Maestrado octubre/2001).

3 Metodo y casuística

Entre septiembre de 2000 y junio de 2001 fueron seleccionados y acompañados 46 individuos portadores de HIV/Sida, de los cuales fueron tratados 40 pacientes, la razón de exclusión de 6 paciente se explica mas adelante, con edades entre los 18 y 55 años, de ambos sexo, residentes en la ciudad de Curitiba, atendidos en el Servicio Ambulatorio de Infectología del Hospital de Clínicas de la Universidad de Paraná, que presentasen diagnóstico de Sida según los criterios del CDC (Centro de Control de Enfermedades y Prevención) de 1998.

3.1 Criterios de inclusión

- Cantidad de linfocitos T CD4<300 células/mm.³
- Uso de anti-retrovirales a 6 o más meses.
- Consentimiento libremente esclarecido del paciente para ser incluido en éste estudio.

3.2 Criterios de exclusión

- Presencia de enfermedades oportunistas en actividad.
- Presencia de neoplasias.
- Uso previo de inmunomoduladores o Canova®.

3.3 Modelo de estudio

Estudio randomizado placebo controlado con el objetivo de estudiar la eficacia del inmunomodulador Canova® en pacientes portadores de Sida, durante 6 meses, en uso de anti-retrovirales con dos o tres drogas y profilaxis para neumonía *P.Carinii* en los casos que presentasen CD4<200 cels/mm.³

Fueron utilizadas las presentaciones del Canova®: gotas sub-linguales (10 gotas, 4 veces al día) mas la vía inhalante (4ml, 3 veces al día, durante 4 minutos), utilizando nebulizador ultra-sónico.

El grupo control o placebo tuvo el mismo procedimiento, pero los frascos (con el mismo aspecto) contenían agua destilada más alcohol de cereales al 0,01%.

Los pacientes eran orientados ha agitar los frascos de los medicamentos antes de utilizarlos, conforme a los principios de la Homeopatía. Ni el investigador y ni los participantes del estudio tenían conocimiento del contenido de los frascos.

El tratamiento anti-retroviral era considerado como falencia o suceso terapéutico según lãs normas de “recomendaciones para terapia anti-retroviral en adultos y adolescentes infectados por el HIV producido por el Ministerio de la Salud, año 2000”.¹¹ Se debe considerar como suceso terapéutico una gran reducción en sus valores, \geq log o 90% de la carga viral en las primeras 4 a 6 semanas, manteniéndose la misma. Y la falência terapéutica es definida como la concurrencia de deterioro clínico y/o empeoramiento de los parámetros laboratoriales o aumento de la carga viral.

Las evaluaciones clínicas y laboratoriales fueron realizadas en el momento de la admisión y semanalmente, hasta completar las 4 primeras semanas y se continuo mensualmente, hasta completar los 6 meses.

Fueron utilizados parámetros de función renal, hepática, carga viral, cantidad de linfócitos T CD4 y CD8. Fueron completadas fichas de identificación, donde eran volcados datos

relativos al factor de riesgo, inicio de la enfermedad, infecciones oportunistas anteriores y inicio de las drogas anti-retrovirales.

3.4 Medicamento en estudio

Inmunomodulador Canova®

El Inmunomodulador Canova® consiste en un medicamento homeopático, por lo tanto, altamente diluido y dinamizado, que no presenta toxicidad, indicado en las enfermedades donde el sistema inmunológico se encuentra deprimido.

El Canova® es un medicamento resultante de la combinación de los siguientes principios activos:

Componentes	Diluición
<i>Aconitum napellus</i>	11 DH (inalante) ou 11 DH (gotas)
<i>Thuya occidentalis</i>	19 DH (inalante) ou 19 DH (gotas)
<i>Bryonia alba</i>	18 DH (inalante) ou 18 DH (gotas)
<i>Arsenicum album</i>	19 DH (inalante) ou 19 DH (gotas)
<i>Lachesis muta</i> *	18 DH (apenas no inalante)

***Obs.: *Lachesis muta* se encuentra solamente en la forma de inhalante.**

Esta formulación homeopática es diluida en agua destilada, conteniendo en la dilución final 0,01% de alcohol de cereales. La combinación y la secuencia de dinamización es esencial al proceso de acción de éste compuesto medicamentoso.

El medicamento es utilizado para el tratamiento de pacientes con cáncer y otras enfermedades inmunodepresivas como el Sida y envasado con rígido control de calidad, inocuidad, toxicidad y pirogenio.

3.5 Evaluación laboratorial

Los linfocitos T CD4 y CD8 fueron evaluados en el momento de la admisión, 4 semanas después y al final de los 6 meses. La determinación cuantitativa de la subpoblación de los linfocitos T fue realizada por la técnica de flujo por inmunofluorescencia directa, equipamiento FACSVantage. (Becton Dickinson), utilizando anticuerpos monoclonales CD8 FITC/CD4 RD1/ CD3 PECY5 (CYTO-STAT triCHROME. (COULTER), CD45 FITC (Becton Dickinson), en el Laboratorio de Inmunotipagen del Servicio de Análisis Clínico del Hospital de Clínicas de la Universidad Federal de Paraná.

La determinación de la carga viral de cada paciente fue realizada en el momento de la admisión, 4 semanas después y en el final de 6 meses.

Fue utilizado el NASBA, Organon-Teknika. HIV-RNA Q (un teste de amplificación del ácido nucleico para determinación cuantitativa del RNA de HIV-1 en plasma y seres humanos) cuyo límite de detección es de 80 copias/ml.

Estos exámenes fueron realizados en el Sector de Biología Molecular del Laboratorio General del Estado de Paraná (Lacen).

3.6 Análisis estadístico

Los datos levantados en los grupos que usaron placebo más anti-retrovirales (P+ARV) y Medicamento Canova® más anti-retrovirales (MC+ARV) fueron analizados por el teste χ^2 seguido del teste Z para residuos padronizados y el teste no paramétrico de Mann-Whitney para comparaciones de promedios. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

4 Resultados

Durante el período de estudio el modelo fue reducido de 46 para 40 pacientes por los siguientes motivos: 1) 4 pacientes cambiaron la residencia para otra ciudad; 2) la esposa y la hija de uno de los pacientes murieron, entrando éste paciente en una depresión profunda, produciéndose su fallecimiento al poco tiempo; 3) uno de los pacientes tuvo un cuadro agravado. Fue necesario internarlo en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), por presentar un cuadro septicémico. Se optó por abrir el protocolo, siendo identificado como perteneciente al grupo placebo+ARV. Fue entonces tratado con el Canova® en las presentaciones de inyectables, vía oral y nebulizaciones y el paciente evolucionó favorablemente con mejora del cuadro séptico. Recibió alta de la UTI y continúa em acompañamiento ambulatorio. Posterior a la abertura del protocolo fue retirado del grupo de estudio.

Los 40 individuos, eran compuesto de 21 hombres y 19 mujeres con edad promedio de 37,28 años, los cuales fueron randomizados a recibir (20 individuos) el Canova Gotas, 10 gotas sub-linguales 4 veces al día y nebulizaciones con 4 ml del Canova inhalante durante 4 minutos, tres veces al día, más ARV, o placebo (20 individuos) más los anti-retrovirales.

Todos los pacientes, durante el estudio, continuaron tratándose con la medicina convencional, de idéntica forma que lo hacían con anterioridad al inicio del mismo.

Del grupo control 5 (25%) pacientes y 10 (50%) del grupo MC presentaron reducción de la carga viral en el primer mes de tratamiento $>90\%$, así se mantuvo. La reducción de la carga viral $<90\%$ fue de 3 (15%) pacientes en el grupo control y 6 (30%) en el grupo MC, siendo que, de esos 6 del grupo MC, 50% sufrió una reducción de la carga viral $>90\%$ en el 6° mes. La falencia terapéutica ocurrió en 9 (45%) de los pacientes del grupo control (aumentaron la carga viral) y 4 (20%) en el grupo MC.

Al final del 6° mes de tratamiento la eficacia terapéutica con reducción de la carga viral $>90\%$ fue estadísticamente significativa con $p < 0,05$, presentando 13 (65%) en el grupo MC.+ARV contra 5 (25%) del grupo placebo +ARV ($\chi^2=8,46; gl=2; P=0,014$).

La falencia terapéutica caracterizada por el aumento de la carga viral, a niveles superiores o iguales a los iniciales fue de 45% en el grupo control y 20% en el grupo MC (tab.2).

Los análisis estadísticos hechos con los datos obtenidos sobre las células T CD4 y T CD8, no resultaron en diferencias significantes. A pesar de las bajas tasas de éstas células en los dos grupos, apenas un paciente (5%) de los tratados con el Canova® más anti-retrovirales presentó enfermedades oportunistas (tuberculosis peritoneal) el cual fue internado, manteniéndose dentro del estudio, en cuanto, 7 pacientes (35%) del grupo control presentaron infecciones oportunistas, dado que, cuando comparamos el grupo que tomó Canova más anti-retrovirales mostró diferencias estadísticamente significantes ($p < 0,05$).

Las enfermedades detectadas en la muestra placebo + ARV durante el período fueron: tuberculosis pulmonar, dermatitis seborreica, infecciones de vías aéreas superiores, neumonía, infecciones intestinales (diarreas), *Herpes zoster* y piodermis. (Tab. 5 y 6).

Los testes que evaluaron VHS (velocidad de hemossedimentación), TGP (transaminasa glutamil-pirúvica), Leu (leucocitos), HB (hemoglobina), EOS (eosinófilos), TRIG (trigliceridios) y HDL (lipoproteínas de alta densidad) mostraron diferencias significantes entre las muestras que usaron Placebo más anti-retrovirales y Canova más anti-retrovirales, como se encuentra evidenciado en la Tabla 4.

Los resultados en hemograma en cuanto a la ausencia de anemia, neutropenia fueron mejores en el grupo que usó anti-retrovirales más Canova del que el grupo control.

RESULTADOS

TABLA 1 - Características de la Muestra Estudiada

Características	P+ARV n=20	MC+ARV n=20	p
Média de idade	39,38 (+\-8,47)	35,8 (+\-8.47)	NS
Homens	13 (65%)	8 (40%)	NS
Mulheres	7 (35%)	12 (60%)	NS
MédiaCD4(/ul)	164,25 (17-419)	147,27 (21-611)	NS
Média CD8(/ul)	829,23	712,66	NS
Média RNA viral(Cop/ml)	38.408(80-800.000)	50.166(80-1.100.000)	NS
% CD4 50-100	5/20 (25%)	4/20 (20%)	NS
I.Os(Prévia) %	9 (45%)	14 (70%)	S
IOs(Durante) %	7 (35%)	1 (5%)	S
Terapia anti-retroviral			NS
2N+1NN	4 (20%)	8 (40%)	
2N+1IP	14 (70%)	10 (50%)	
2N	2 (10%)	2 (10%)	

Nota: NS (não significativa) S (significativo) IOs (infecções oportunistas) 2N+1NN (2 nucleosídeos análogos + 1 não nucleosídeos) 2N+1IP (2 nucleosídeos análogos + 1 inibidor de protease).

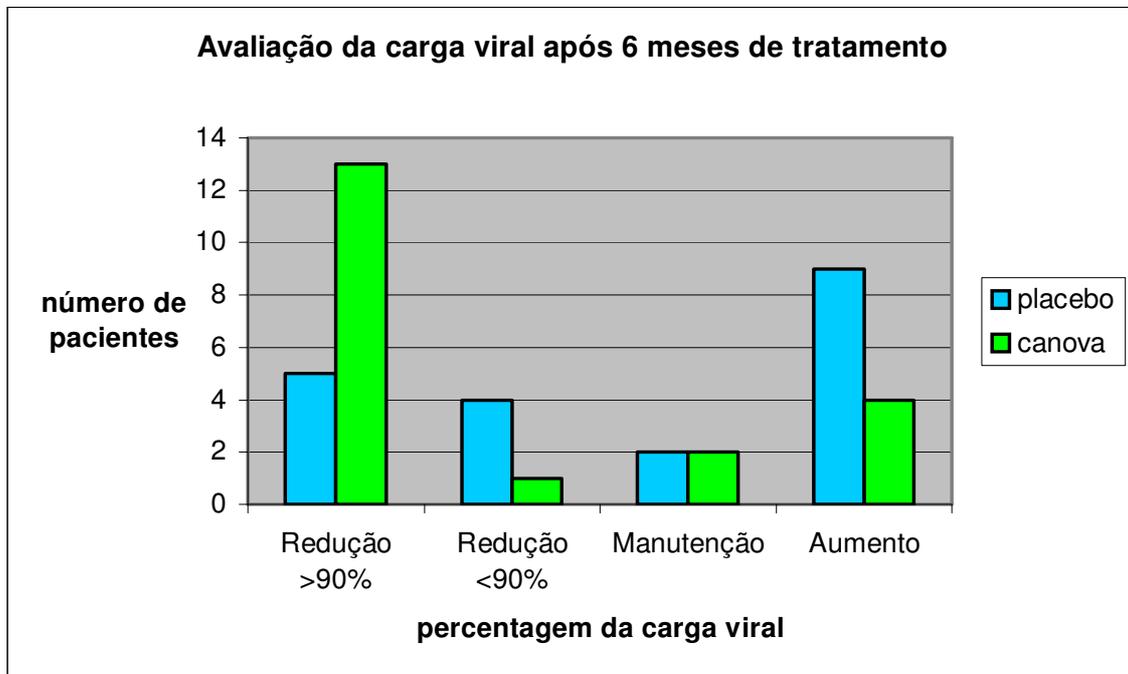
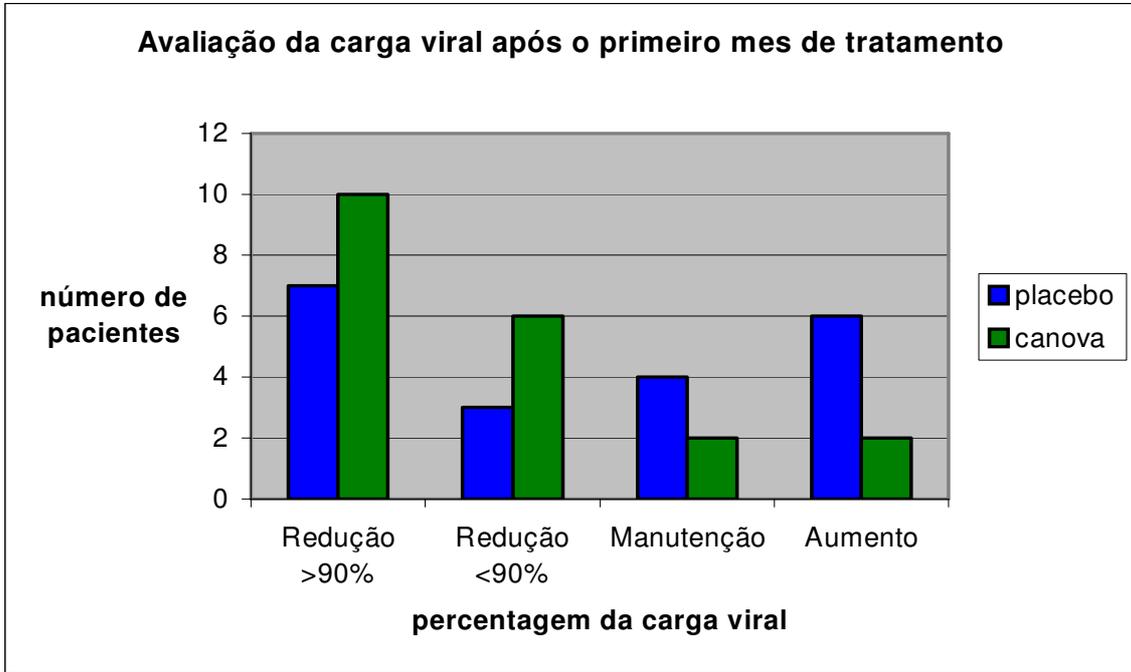
TABLA 2 - Evaluación de la Respuesta al Tratamiento en Cuanto a la Reducción en Porcentajes de la Carga Viral

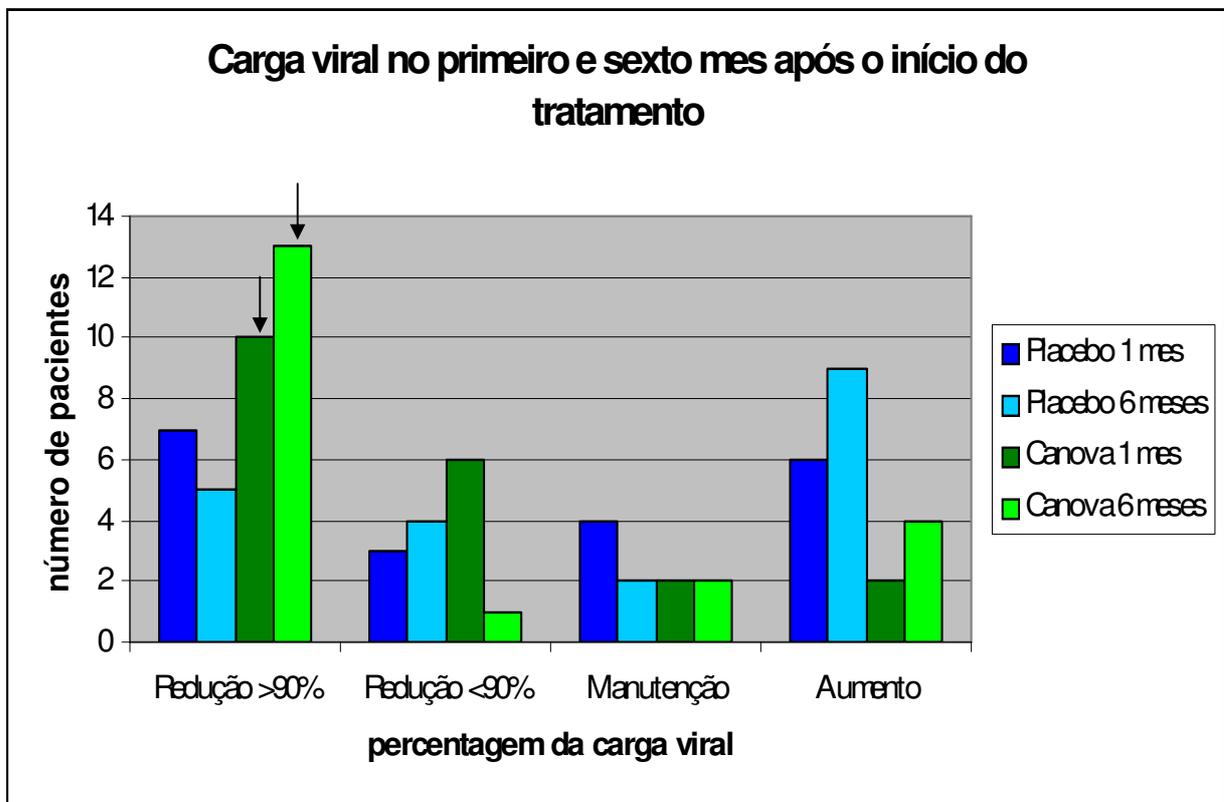
Placebo + antiretroviral			MC + antiretroviral		
	1mês	6 meses		1mês	6 meses
Pcte 1	94,66	94,66	Pcte 1	-22,33	-18,36
Pcte 2	90,71	57,14	Pcte 2	68,90	90,26
Pcte 3	-36,36	-19,09	Pcte 3	68,27	-27,31
Pcte 4	-38,46	-49,77	Pcte 4	0	0
Pcte 5	-16,5	-36,88	Pcte 5	-15,86	61,29
Pcte 6	78,9	78,9	Pcte 6	0	0
Pcte 7	99,84	99,84	Pcte 7	96,8	96,8
Pcte 8	-19,00	-26,4	Pcte 8	54,1	-34,41
Pcte 9	98,04	-14,66	Pcte 9	99,46	99,46
Pcte 10	-82,9	-17,3	Pcte 10	99,3	99,88
Pcte 11	0	-88,75	Pcte 11	97,13	98,86
Pcte 12	99,99	99,99	Pcte 12	83,75	99,99
Pcte 13	15,78	15,78	Pcte 13	94,32	99,78
Pcte 14	99	96,8	Pcte 14	99,63	99,63
Pcte 15	19,4	89,61	Pcte 15	87,55	92,22
Pcte 16	0	-20	Pcte 16	49,49	-8,48
Pcte 17	0	0	Pcte 17	98,9	90,26
Pcte 18	99,3	99,41	Pcte 18	99,3	99,88
Pcte 19	0	0	Pcte 19	98,8	99,22
Pcte 20	-84,8	-18,3	Pcte 20	94,3	99,35

Em azul = redução da carga viral >90% (ÊXITO TERAPÊUTICO), verde = redução <90%, preto = manutenção e vermelho = aumento da carga viral.(sugere falência terapêutica)

Existe diferencia significativa de la reducción de la carga viral entre el inicio y el final del tratamiento, entre los grupos de pacientes que usaron placebo + anti-retrovirales y pacientes tratados con el Medicamento Canova + antiretrovirales.
(teste χ^2 , $p < 0,05$ y teste Z para residuos padronizados)

TABLA 3 - GRAFICOS





Gráficos representativos de la distribución de los porcentajes de la carga viral, a fin de una mejor visualización de las diferencias en los resultados obtenidos en las dos muestras de pacientes (teste χ^2 y teste Z para resíduos padronizados, $p < 0,05$).

TABLA 4- Análisis Comparativo Entre los Resultados de Evaluación Laboratoriales del Grupo Placebo + Anti-Retrovirales y Medicamento Canova + Anti-Retrovirales

	P+ARV				MC+ARV				p
	N	Média	Limite de Confiança		N	Média	Limite de Confiança		
			-95%	95%			-95%	95%	
VHS	126	43,51	34,57	52,45	124	30,20	26,36	34,04	0,008 S
CREA	127	0,72	0,70	0,74	126	0,73	0,70	0,75	0,866 NS
TGP	126	19,53	16,43	22,62	126	24,89	21,81	27,97	0,003 S
TGO	127	21,94	20,76	23,13	126	25,65	23,45	27,85	0,198 NS
LEU	168	5723,62	5447,49	5999,74	161	5409,32	5075,43	5743,20	0,010 S
HEM	169	3,80	3,70	3,91	161	3,84	3,70	3,99	0,986 NS
HT	167	39,46	38,58	40,34	161	39,33	38,77	39,88	0,068 NS
HB	169	13,66	13,17	14,15	161	13,24	13,04	13,43	0,039 S
BT	160	5,29	4,75	5,83	161	5,98	5,39	6,56	0,057 NS
EOS	160	6,04	5,27	6,80	161	4,89	3,98	5,79	0,001 S
SEG	162	50,07	47,96	52,17	161	50,11	48,15	52,07	0,874 NS
MON	153	7,38	6,97	7,79	151	7,68	7,18	8,17	0,537 NS
NEU	81	55,36	52,25	58,46	89	57,37	54,94	59,81	0,407 NS
LIN	161	30,40	28,45	32,34	161	29,42	27,91	30,92	0,764 NS
COLES	69	194,45	184,69	204,20	66	203,36	187,86	218,87	0,281 NS
TRIG	69	201,65	166,73	236,58	66	134,45	118,17	150,74	0,001 S
LDL	26	156,34	129,76	182,92	15	124,93	87,52	162,34	0,074 NS
HDL	67	42,30	31,36	53,24	66	47,64	39,16	56,12	0,000 S
GLI	73	99,40	92,08	106,71	66	93,83	90,76	96,91	0,152 NS

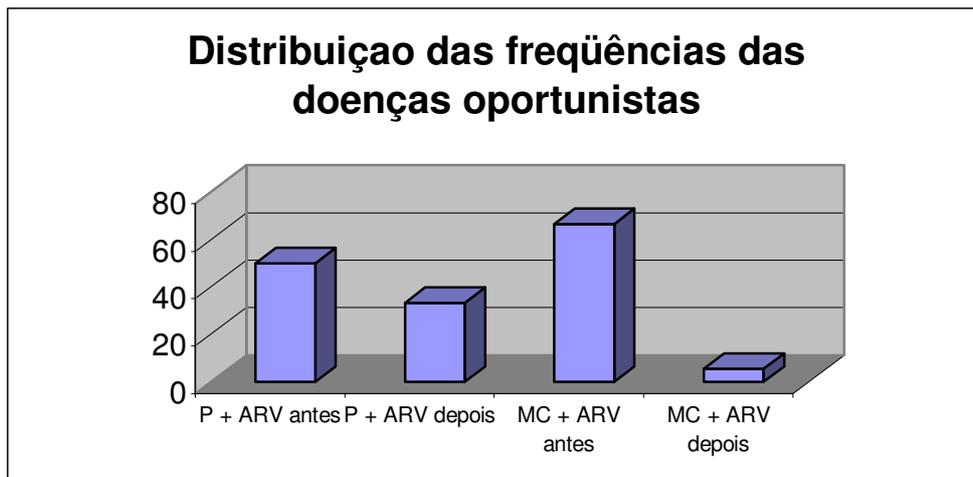
Teste no paramétrico para comparaciones de promédios Mann-Whitney.

TABLA 5 - Análisis de las Enfermedades Oportunistas Presentes en los Pacientes de las Muestras Antes y Después de Entrar en el Protocolo

	c/ doença	s/doença
P+ARV antes	9	11
P+ARV depois	7	13
MC+ARV antes	14	6
MC+ARV depois	1	19

Em percentagem

	c/ doença
P+ARV antes	45%
P+ARV depois	35%
MC+ARV antes	70%
MC+ARV depois	5%



= **Legenda:** P+ARV placebo más anti-retrovirales, MC+ARV= Medicamento Canova más anti-retrovirales, antes y después de entrar en el protocolo. Disminución de la presencia de enfermedades oportunistas entre los pacientes del grupo que fue tratado con el Canova más anti-retrovirales comparado con el grupo que uso Placebo más anti-retrovirales es significativa (teste χ^2 , p 0,05).

TABLA 6 - Frecuencia de infecciones oportunistas (IOs) tipo y hospitalizaciones

Evento Clínico	Placebo+AR	M.Canova+AR	P
IOs durante estudio	7 (20) 35%	1 (20) 5%	0,05
História de IOs prévias	9 (20) 45%	14 (20) 70%	0,05
CD4 50-100 cels	5 (20) 25%	4(20) 25%	NS
Categoria da IOs			0,05
Tuberculose ganglionar	2	1*	
Pneumonia P.carinii	1		
Herpes Zoster	2		
Diarréia infecciosa	1		
Nenguna infección durante el estudio	13(65%)	19(95%)	0,05

***Paciente hospitalizado**

5. Discusión

Este es el primer estudio clínico de un medicamento homeopático en Sida, que demostró eficacia terapéutica al reducir los niveles plasmáticos de RNA viral en pacientes con Sida en uso de anti-retrovirales.

La carga viral cayó < 80 copias en 65% de los pacientes tratados con el Medicamento Canova® más anti-retrovirales cuando comparado con el grupo control que presentó 25% de la reducción de la viremia con el uso de los anti-retrovirales.

Se sabe que éstos agentes producen una rápida queda de la carga viral durante las 4 primera semanas hasta 10 semanas de tratamiento, seguido de un aumento del RNA viral plasmático, debido al desenvolvimiento de fenópito resistente o a la falta de adherencia al tratamiento.¹²

En contraste, el Medicamento Canova® produjo una declinación de la carga viral y mantuvo la respuesta sustentada durante su uso. Estudios *in vitro* tienen demostrado que el Medicamento Canova® ocasiona la disminución de la producción Factor de Necrosis Tumoral *α* por los macrófagos.³ Se sabe que ésta citoquina tiene importante papel en la replicación viral y que niveles elevados de TNF α están asociados a la progresión de la enfermedad.^{13,14} Por otro lado, los pacientes portadores de SIDA tienen varias infecciones con múltiples agentes, no solo con el virus HIV, lo que eleva los niveles de TNF α . Algunos autores consideran la dosaje de los niveles de TNF α como un marcador de pronóstico de la enfermedad.¹⁵

Los análisis estadísticos hechos con los datos obtenidos sobre las células T CD4 y T CD8 no resultaron con diferencias significantes. A pesar de las bajas tasas de éstas células en los dos grupos, apenas 1 paciente (5%) de la muestra tratada con el Medicamento Canova® más anti-retrovirales, presentó presencia de enfermedad oportunista (tuberculosis peritoneal) el cual fue internado manteniéndose dentro del estudio. En cuanto 7 pacientes (35%) del grupo control presentaron infecciones oportunistas, dado que, cuando comparado con el grupo de estudio, mostró diferencias estadísticamente significante.

Las enfermedades oportunistas detectadas en la muestra placebo más anti-retrovirales durante el período fueron: tuberculosis pulmonar, neumonía, infecciones intestinales (diarreas), dermatitis seborreica, *Herpes Zoster*, infecciones de vías aéreas superiores y piodermites.

El Medicamento Canova® parece ofrecer una mejor protección en la prevención de las infecciones oportunistas, considerando, incluso que el número de infecciones oportunistas previa era del 70% en el grupo Medicamento Canova® contra 45% del grupo placebo.

Setenta por ciento de los pacientes del grupo control usaban esquema terapéutico con tres drogas (2N+1IP) en cuanto 50% de los pacientes del grupo Medicamento Canova® usaban el mismo esquema (2N+1IP) considerados como asociaciones de mejores resultados en términos de eficacia terapéutica cuanto comparadas con otras asociaciones.¹⁶

La falencia terapéutica caracterizada por el aumento de la carga viral a niveles superiores o iguales a los iniciales, fue mayor en el grupo placebo con 45% en cuanto al grupo Medicamento Canova® que fue del 20%.

Las alteraciones de las transaminases, del colesterol, triglicéridos, HDL y anemia, fueron más evidentes en el grupo control comparados con el grupo que usó Medicamento Canova® con resultados estadísticamente significativos, mostrando una menor toxicidad de los antiretrovirales.

Este estudio demostró que el medicamento homeopático Canova no tiene efectos colaterales, ni toxicidad, que posee acción inmunomoduladora, pudiendo ser un nuevo agente biológico natural para el tratamiento de la enfermedad del HIV. Sin embargo, mas estudios serán necesarios para evaluar y comprender mejor su mecanismo de acción.

6 Conclusiones

- **La reducción de la carga viral** entre los pacientes del grupo que usó el medicamento Canova® con los anti-retrovirales, dentro de los parámetros considerados **éxito terapéutico** por el Ministerio de la Salud, fue significativa.
- **La disminución de la concurrencia de enfermedades oportunistas**, entre los pacientes del grupo que usó el Medicamento Canova® más la medicación convencional, fue significativa.
- **La disminución de la toxicidad de los anti-retrovirales** se mostró significativa a través de la disminución de las tasas de **TGP, Triglicéridos, HDL y hemoglobina** cuando fue utilizado con el Medicamento Canova. Además de la reducción de la carga viral, disminución de enfermedades oportunistas y de los efectos de la toxicidad, como así también, de una mejora orgánica general, el Medicamento Canova® produjo una mejora en la calidad de vida.

7 Conclusiones generales

El presente estudio clínico, randomizado, placebo-controlado, demostró la efectividad del Medicamento Canova® en la terapéutica de pacientes portadores de SIDA, en uso de anti-retrovirales. A pesar de ello, mas estudios deberán ser realizados para mejor conocimiento del medicamento.

*“The History will judge harshly if we fail to do so now, and right now.”
Nelson Mandela*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. **Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy.** *Science*, 1997. 278: 1295-1300.
2. Cohen. O; Weissman D.; Fauci, A; **Immunopathogenesis of HIV Infection. Fundamental Immunology.** Raven. Lippincott, 1999.
3. Piemonte MR & Buchi DF. – **Analyses of IL-2, IFN γ and TNF α production, $\alpha 5$, $\beta 1$ integrins and actin filament distribution in peritoneal mouse macrophages treated with a homeopathic medicament,** *J Submicro Cytolopathol*, in press, 2001.
4. Finger E.; Schinberg M^a, **Agents Immunoterapicos, Tratado de Infectologia** , S. Paulo, Atheneu, 1996
5. Katlama C, Duvivier C, Chouquet C, et al. **ILSTIM (ANRS 082) – A randomized comparative open-label study of Interleukin γ (IL-2) in patients with CD4 > 200/mm³ despite effective HAART. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections .** January 30- February 2, 2000; San Francisco, Calif. Abstract 543.
6. Kovacs JA, Vogel S, Albert JM. **Controlled trial of interleukin-2 infusion in patients infected with the human immunodeficiency virus.** *N Engl J Med* 1996, 335: 1350-6.
7. Pincus S H & Wehrly K. **AZT demonstrates Anti-HIV-1 activity in persistently infected cell lines: Implications for combination Chemotherapy and Immunotherapy.** *J Infect. Dis.* 162: 1233, 1990.
8. Brite C, Badaro R, Sasaki, MGM, et al. **A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor and Nucleoside Analogue Therapy in AIDS.** *J. Infec. Dis*, 2000;182:1531-5.
9. Seligmann, I.C., Lima, P.D.L., Bahia, M. O., Khayat, A. S., Bushi, D. F. & Burbano, R. R. – **Departamento de Biologia do CCB- Universidade Federal do Pará. Departamento de Patologia 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, setembro de 2000, Águas de Lindóia/SP. Genetics and Molecular Biology**, vol. 23- 3 – supplement
10. Azambuja A P; Telles G. ; Buchi, DF.; **Efeito Método Canova em Macrófagos Alveolares Humanos; Departamento de Biologia Celular SCB-UFPR; 2000.**
 11. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes infectados pelo HIV-2000 MS.**
 12. UIP, DE. **Perspectivas no Tratamento da AIDS. JBM, 2000. 1: 27-30.**
 13. Juahani Lähdevirta, M.D., C.P.J. Maury, M.D., Anna-Maija Teppo, M.S., Heikki Repo, M.D., Helsinki Finland. **Elevated Levels of Circulating Cachectin / Tumor Necrosis Factor in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. The American Journal of Medicine**, vol. 85, 289-291, setembro 1998.
 14. Bruce Beautler, MD, Dallas, Texas. **The Presence of Cachectin/Tumor Necrosis Factor in Human Disease States. The American Journal of Medicine**, september 1988, vol. 85 – 287:288.
 15. Pal Aukrust, Nina-Beate Liabakk, Fredrik Müller, Egil Lien, Terje Espevik, and Stig S. Froland. **Serum Levels of Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) and TNF Receptors in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection – Correlations to Clinical, Immunologic, and Virologic Parameters. The Journal of Infections Diseases**, 1994; 169:420-4. University of Chicago.
 16. Bhiva Writing Committee on Behalf of the Bhiva Executive Committee British HIV Association (BHIVA). **Guidelines for the treatment of HIV. Infected Adults with Anti-retroviral therapy.** January 28, 2000.
 17. Azevedo, N.L.; Borges, S.G.; Stumbo, C.A.; Maia, S.F.; **Estudo da interação entre macrófagos tratados pelo Método Canova® e *Toxoplasma gondii*.** Deptº de Histologia e Embriologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Tese de Mestrado, outubro/2001.

Equipo colaboradora:

- **Mariester Malvezzi – Médica hematologista- Chefe do Laboratório de Imunofenotipagem do Hospital de Clínicas da UFPR.**
 - **Mirian Beltrame – Bioquímica do Laboratório de Imunofenotipagem do Hospital de Clínicas da UFPR.**
 - **Rosana Cattaneo – Bioquímica do Laboratório de Imunofenotipagem do Hospital de Clínicas da UFPR.**
 - **Leila de Oliveira – Bioquímica do Laboratório de Imunofenotipagem do Hospital de Clínicas da UFPR.**
 - **Cláudia Helena Zen – Bioquímica do Laboratório de Retrovírus do Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN)**
 - **Helena Leiko Misugi – Bioquímica do Laboratório de Retrovírus (LACEN)**
 - **Sueli M. Nakatani – Bioquímica do Laboratório de Retrovírus (LACEN)**
 - **Luciene da Silva – Técnica em Patologia do Laboratório Geral de Análises Clínicas do H. C. – UFPR.**
 - **Yara Lis Nunes – Assistente Social do Serviço de Infectologia do H.C. – UFPR.**
 - **Silas da Silva Moreira – Assistente Social do Serviço de Infectologia do H.C. – UFPR.**
 - **Fernando Mariano – Acadêmico de Medicina (PIBIC/CNPq)**
 - **Nelson Chiminácio Neto - Acadêmico de Medicina**
 - **Patrícia Gurgel B. Leite – Acadêmica de Medicina (PIBIC/UFPR)**
 - **Sabrina Probst – Acadêmica de Medicina**
 - **Mariana R. Piemonte – Doutoranda em Bioquímica (CAPES)**
-