

**RECUPERACIÓN DE PACIENTES CON HIV/SIDA EN BOTSWANA,  
ÁFRICA, CON USO DEL MEDICAMENTO HOMEOPÁTICO CANOVA  
(APROBACIÓN EN CEP SCB – UFPR – 008/03)**

**RAFFAELLO POPA DI BERNARDI**

**UNIVERSIDAD FEDERAL DE PARANÁ.**

**CURITIBA**

**2006**

## RESUMEN

**Introducción:** Canova es un medicamento homeopático usado como inmunomodulador. Botswana presenta la mayor cantidad de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) del mundo.

**Objetivo:** Evaluar la evolución longitudinal de la calidad de vida de pacientes con HIV/SIDA, en el comienzo de la utilización del medicamento Canova. Este trabajo fue concebido para hacer un estudio prospectivo.

**Métodos:** Los pacientes fueron evaluados (*in loco*) antes del inicio (T 00), después de uno (T 01) y de dieciocho (T 18) meses de tratamiento con Canova. Para lo tanto, se utilizó un cuestionario específico para calidad de vida en HIV/SIDA. Además de eso, leucocitos de la sangre periférica fueron recolectados en T 00 y T 01 para ser analizados a través de microscopía electrónica de varredura (MEV).

**Resultados:** Los datos obtenidos indican que el tratamiento fue altamente efectivo en la reducción de la sintomatología y en la mejora de la calidad de vida de aquellos con HIV/SIDA una vez que recuperó parámetros como percepción general de dolor, apetito, capacidad para la realización de pequeños esfuerzos y ausentismo. Adicionalmente, los estudios en MEV revelaron un tipo celular que solamente fue encontrado en las muestras de T 01.

**Conclusiones:** Los resultados demuestran una modificación significativa en cada parámetro de la calidad de vida evaluada en el primer mes de tratamiento, siendo que esos beneficios se mantuvieron durante los dieciocho meses de tratamiento. Los pacientes obtuvieron un mejor estado de calidad de vida a través del uso de Canova. Además, los estudios en MEV sugieren que el tratamiento indujo la presencia en la circulación de un tipo celular no 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

TABLA 01: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR SEXO, GRUPO Y TIEMPO DE TRATAMIENTO. T 00: TIEMPO INMEDIATAMENTE ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO; T 01: TIEMPO DESPUÉS 01 MES DE TRATAMIENTO; T 18: TIEMPO DESPUÉS 18 MESES DE TRATAMIENTO. SD: GRUPO DE PACIENTES SEVERAMENTE ENFERMOS; NSD: GRUPO DE PACIENTES NO SEVERAMENTE ENFERMOS.

### Sensação de Dor

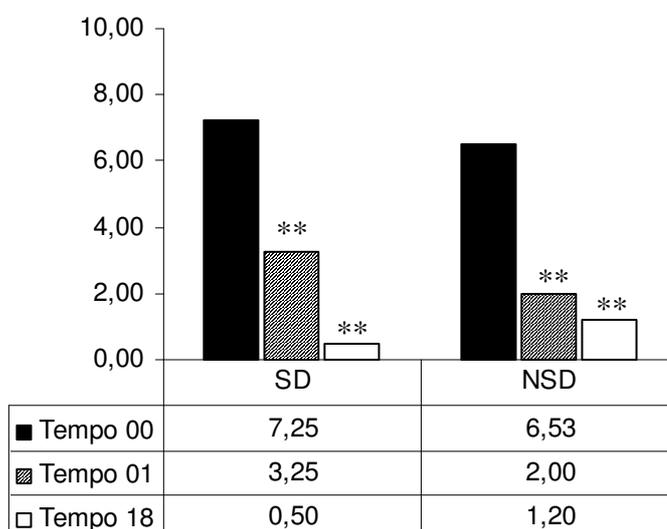


Gráfico 1: El grafico, muestra el nivel de dolor relatado por los pacientes inmediatamente antes (T 00), después de uno (T 01) y de dieciocho (T 18) meses de tratamiento con Canova. SD = grupo de pacientes severamente enfermos; NSD = grupo de pacientes no severamente enfermos. A ANOVA seguida del test de Tukey para verificar la diferencia entre las medias fue realizada. \*\* =  $p < 0,01$ .

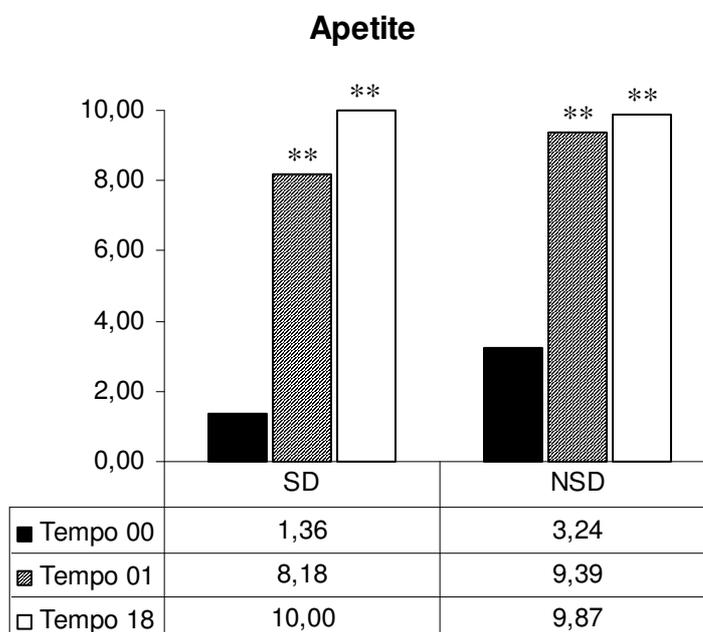


Gráfico 2: El grafico, muestra el nivel de apetito relatado por los pacientes inmediatamente antes (T 00), después de uno (T 01) y de dieciocho (T 18) meses de tratamiento con Canova. SD = grupo de pacientes severamente enfermos; NSD = grupo de pacientes no severamente enfermos. A ANOVA seguida del test de Tukey para verificar la diferencia entre las medias fue realizada. \*\* =  $p < 0,01$ .

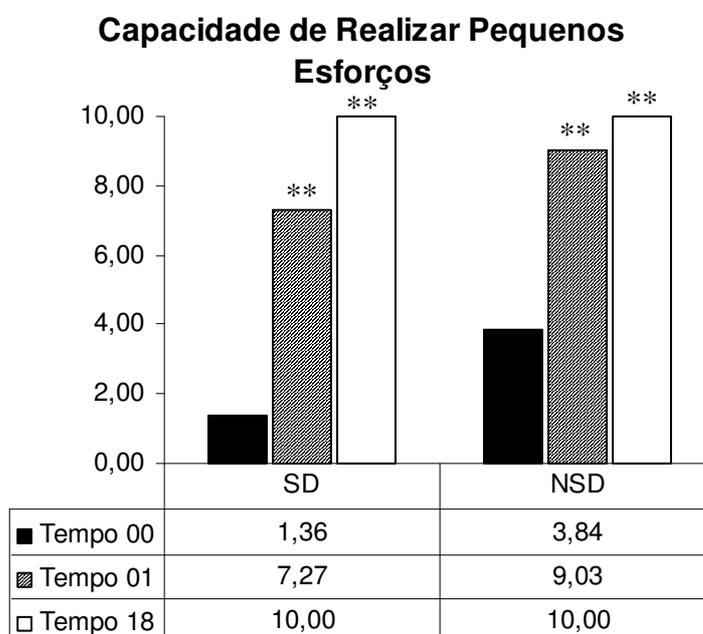


Gráfico 3: El grafico, muestra la capacidad de realización de pequeños esfuerzos relacionados por los pacientes inmediatamente antes (T 00), después de uno (T 01) y de dieciocho (T 18) meses de tratamiento con Canova. SD = grupo de pacientes severamente enfermos; NSD = grupo de pacientes no severamente enfermos. El ANOVA seguida del test de Tukey para verificar la diferencia entre las medias fue realizado. \*\* =  $p < 0,01$ .

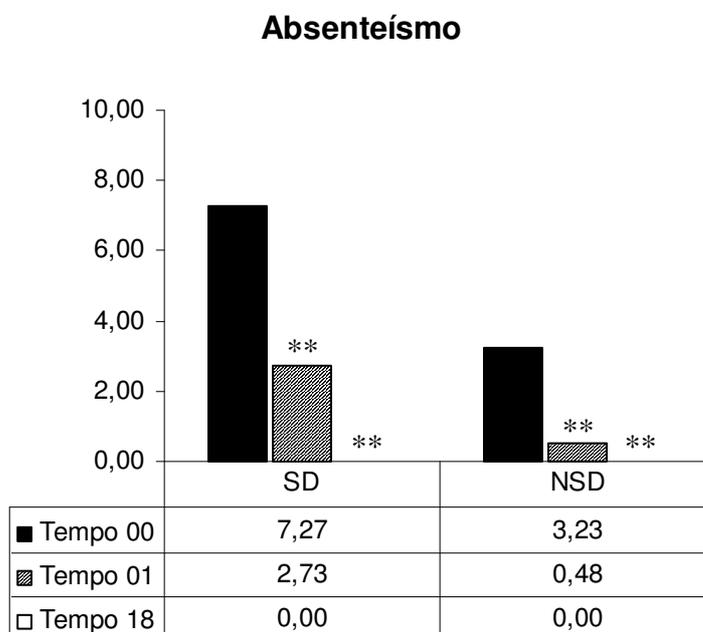


Gráfico 4: El grafico, muestra el nivel de ausentismo relatado por los pacientes inmediatamente antes (T 00), después de uno (T 01) y de dieciocho (T 18) meses de tratamiento con Canova. SD = grupo de pacientes severamente enfermos; NSD = grupo de pacientes no severamente enfermos. El ANOVA seguida del test de Tukey para verificar la diferencia entre las medias fue realizado. \*\* =  $p < 0,01$ .

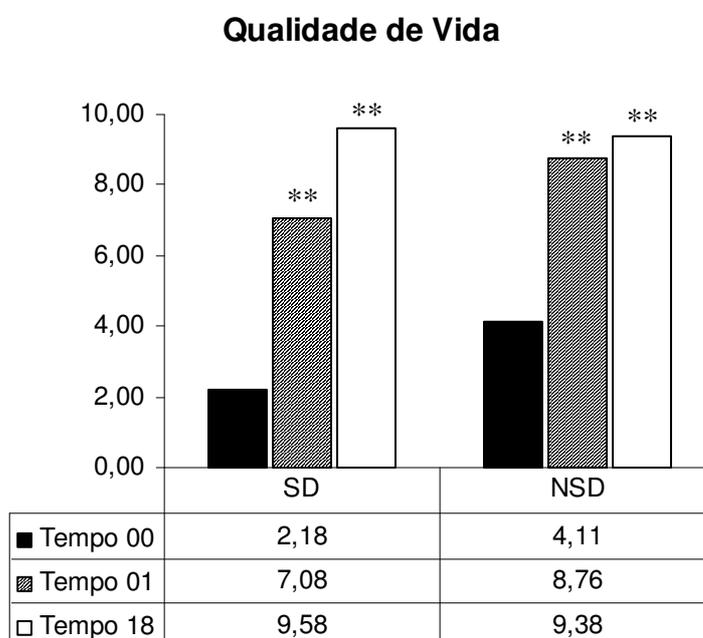


Gráfico 5: El grafico, muestra el nivel de calidad de vida de los pacientes inmediatamente antes (T 00), después de uno (T 01) y de dieciocho (T 18) meses de tratamiento con Canova. SD = grupo de pacientes severamente enfermos; NSD = grupo de pacientes no severamente enfermos. El ANOVA seguida del test de Tukey para verificar la diferencia entre las medias fue realizado. \*\* =  $p < 0,01$ .

## DISCUSIÓN

Tanto en las respuestas clínicas cuanto en los resultados, en relación a la calidad de vida obtenidos en esos estudios, están en consonancia con los obtenidos en anteriores trabajos con Canova. Ya se sabe que este inmunomodulador homeopático actúa en los macrófagos (SASAKI et al, 2001; SATO et al, 2005; SELIGMANN et al, 2003; PIEMONTE; BUCHI, 2002), activándolos en menos de 48 horas (PIEMONTE; BUCHI, 2002). Esos macrófagos, a su vez, presentan un aumento en su capacidad endocítica (LOPES et al, *in press*), además detienen la producción de TNF- $\alpha$  reducida (PIEMONTE; BUCHI, 2002). Esa reducción se debe a una conversión de la vía metabólica de esa citocina (OLIVEIRA et al, *in press*), que resulta en el aumento de la producción de Óxido Nítrico (NO) (OLIVEIRA et al, *in press*; PEREIRA et al, 2005). El conjunto de esas acciones puede justificar la observación clínica de que los pacientes que estaban sometidos por candidíasis oral presentaran una reducción de la infección fúngica luego de comenzado el tratamiento, o sea, en menos de una semana del inicio del tratamiento.

La caquexia consiste en un estado de elevada auto-consumación del organismo, caracterizado por el adelgazamiento severo y altas tasas de catabolismo muscular. Su relación con TNF- $\alpha$  es tanta que esta citocina en el pasado ya fue denominada de caquexina. En la literatura nos faltan ejemplos de la relación entre los altos niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  y caquexia (ZHAO; ZENG, 1997; ARGILES; WILLIAMSOM, 1989; MAHONY; TISDALE, 1988; OLIFF, 1988; FLORES et al, 1989), hasta mismo en enfermos con insuficiencia cardiaca (ZHAO; ZENG, 1997). El TNF- $\alpha$  es una de las varias sustancias producidas por los macrófagos, especialmente cuando estos están activados. Elevados niveles plasmáticos de esa citocina han sido observados en pacientes con enfermedad neoplásicas, infecciosas o de colágeno, siendo que en muchas el adelgazamiento severo es una de las características (ZHAO; ZENG, 1997; ARGILES; WILLIAMSOM, 1989; MAHONY; TISDALE, 1988;

OLIFF, 1988; FLORES et al, 1989).

Los portadores de enfermedades infecciosas, como la infección por el HIV y el SIDA, serán, en alguno momento, el metabolismo volviendo al consumo del tejido muscular, como resultado del nivel plasmático crónicamente alto de TNF- $\alpha$ . Eso se debe al hecho de que los macrófagos, en ese caso, producen la citocina con el instinto de combatir la infección. Sin embargo, en la infección por el HIV, la respuesta natural del sistema inmune no es efectiva para la erradicación de los virus (LU et al, 2004). Consecuentemente, esa estrategia no tendrá eficacia y someterá crónicamente al individuo a una exposición de TNF- $\alpha$  en niveles elevados. Por último, es esa citocina y el proceso metabólico natural, responsables por la anorexia y adelgazamiento severo presentes en esos pacientes.

El catabolismo severo normalmente lleva a las personas a experimentar estadios de mucho dolor, que pueden ser explicados por la degradación de la musculatura y pérdidas de masa corporal. Los grupos musculares que están suministrando proteínas y aminoácidos para el consumo del propio organismo presentan cantidades disminuidas de unidades de actina y miosina. Como consecuencia, una actividad que acostumbraba ser percibida como de baja intensidad, pasa a ser experimentada como moderada o hasta mismo vigorosa. Ese desafío de la musculatura hace que algunas unidades musculares se rompan, causando dolor. Ese proceso de desafío muscular es bien conocido por los frequentadores de academias de gimnasia y musculación, locales en que, organismos bien nutridos, se lanzan a ejercicios físicos con la intención de fortalecer y aumentar la musculatura, en un proceso que, mismo siendo anabólico, es doloroso.

A pesar de esto, no es apenas el catabolismo muscular que puede justificar el dolor sentido por los pacientes. Los propios niveles del TNF- $\alpha$  que originan ese catabolismo tienen su papel. Actualmente, varios trabajos en diversas áreas y, en especial, en reumatología y ortopedia tienen, cada vez mas, demostrada la relación entre esa citocina y el dolor (DAVIS JR., 2004; MULLEMAN et al, *in press*; KAST,

*in press*). Esa sustancia ha sido catalogada como la principal responsable por la ciatalgia en pacientes con hernia de disco, hasta siendo mas importante que el tamaño de la hernia en si (MULLEMAN et al, *in press*). Ese nexo también fue demostrado por la disminución en el cuadro doloroso después del empleo de sustancias que bloquean la citocina, como el anticuerpo monoclonal específico anti-TNF- $\alpha$ , o infliximab (DAVIS JR., 2004; MULLEMAN et al, *in press*; KAST, *in press*).

En tanto, el empleo de tales sustancias tienen enormes efectos colaterales en consecuencia de la inmuno supresión que causan al bloquearse el TNF- $\alpha$ , finalmente, esa citocina es una poderosa sustancia para la protección del organismo. En esas situaciones, se acaba saliendo de un extremo y yendo para el otro, pues se tiene una cantidad elevada de citocinas que, en tanto, no funcionan por estar bloqueadas. Los efectos colaterales consecuentes de esa estrategia terapéutica son fácilmente comprendidos.

Así, al tener un organismo saludable y bien “ajustado”, controlando y regulando la producción de moléculas en su necesaria y suficiente cantidad, se tiene un sistema que segrega esas sustancias en una cantidad extraordinariamente elevada, en el ímpetu de debelar la agresión, la táctica de usar un bloqueador, por mas apurada que sea, siempre será una manera imperfecta de simular el control del organismo, ya que se limita a tentar reducir la acción de una sustancia que ya fue producida. Mejor seria tener un agente terapéutico que promueva el ajuste por el propio organismo, restableciéndolo a su estado normal de funcionamiento y permitiendo que el mismo se auto-ajuste, con toda la sutileza que ello implica.

Se trata de eso la discusión, principalmente porque el Canova hace un poco de esto. Al desviar la vía metabólica de producción del TNF- $\alpha$  para la producción del NO en el macrófago, el medicamento abre una posibilidad de ataque a la infección totalmente nueva, y ha decir verdad, aun no esta bien comprendida. El NO es una molécula con mayor poder de combate si se comparada con el TNF- $\alpha$  y que, en tanto, parece demostrar menores efectos colaterales. Además de esto, hace que los niveles de

TNF- $\alpha$  reduzcan su circulación, retirando, al organismo, del ciclo vicioso en que se encontraba. Todo eso sin hablar en la posibilidad de otras sustancias, que aun no fueran identificadas, y siendo producidas servirán de señalizadores, desencadenando alguna otra estrategia de combate al virus, por parte del organismo.

Hasta aquí la cuestión de las enfermedades oportunistas, que ocurren con frecuencia disminuida después del inicio del uso del Canova. Los resultados previos demostrando el aumento en el índice Endocítico (LOPES et al, *in press*), bien como la reducción, *in vivo* y *in vitro*, de la infección por *Leishmania amazonensis* en macrófagos de ratones tratados con el medicamento (PEREIRA et al, 2005), aliados a las alteraciones en la producción de citocinas, hacen pensar que el sistema inmune consigue reaccionar mas adecuadamente a esas afecciones en virtud de la respuesta que ha sido desencadenada por macrófagos previamente activados.

No hay que olvidar, el trabajo doble-ciego, placebo controlado, realizado por SASAKI y colaboradores. (2001), que mostró una disminución en la carga viral y en las enfermedades oportunistas en pacientes con HIV/SIDA que hicieran uso del medicamento Canova. Tampoco, se puede dejar de lado el hecho que, en las muestras sometidas al MEV fue observado un nuevo tipo celular, hecho que ocurrió solamente en los pacientes tratados. Esas células, con fenotipo leucocitario, tienen aspecto de célula efectora activada, principalmente debido a su tamaño en relación a las demás envueltas. Es importante también, darse cuenta que no es una célula de la cual estén brotando nuevos virus. Como en el trabajo con Sarcoma 180, SATO y colaboradores. (2005) evidenciaron un aumento significativo en el número de células NK, de 0,023 para 0,130 ( $10^3/\text{mL}$ ), en la sangre periférica de los ratones tratados con Canova, podemos suponer que hay una fuerte posibilidad de esa célula ser una NK.

Esas observaciones incitan y refuerzan la formulación de la hipótesis de que el organismo coloca en acción una otra estrategia de combate a la infección, movilizandole inclusive otros sitios como la médula ósea. Es posible y tentador aventar la posibilidad que células efectoras y no susceptibles a la infección por el virus estén

siendo puestas en acción por el simple hecho de la activación de los macrófagos, principalmente si recordamos que gran parte del estroma de la médula ósea es constituida por macrófagos. Es que esos macrófagos producen gran parte de los factores de crecimiento y de diferenciación de las células hematopoyéticas.

Al final del 2004, el grupo de Recife demostró a través de un raciocinio extremadamente simple, y por eso mismo altamente elegante, la importancia fundamental de las células presentadoras de antígenos en el combate al HIV-1 y consecuente reducción sustentada de la carga viral. El modelo empleado consistió en suministrar a las células dendríticas, derivadas de monocitos periféricos del propio paciente, alícuotas del virus autólogo inactivado, de tal forma que estos no pueden infectar la célula, fue procesado en información inmuno génica precisa y que culminó en una respuesta inmune efectiva contra el HIV (LU et al, 2004).

Los resultados de ese estudio también demostraron que después de 30 días de tratamiento con Canova, los pacientes, que estaban sintiendo dolor en cantidades considerables, reducían esa percepción a niveles que pueden ser encontrados en la población diaria “normal”. Además, esa reducción se mantuvo en la evaluación de dieciocho meses, T 18. Entonces cabe el raciocinio de que la disminución del dolor se debe a la activación de los macrófagos, que a su vez tuvieron la producción de TNF- $\alpha$  reducida en menos de 48 horas (PIEMONTE; BUCHI, 2002), disminuyendo de esa manera los niveles circulantes de citocina al cual el paciente estuvo expuesto. Ocurrido eso, el aumento del apetito sería una consecuencia lógica. De hecho, uno de los primeros síntomas relatados por los pacientes después del inicio del tratamiento fue que el apetito retornó. La mayoría hizo referencia a ese factor ya en la primera consulta de revisión semanal después del inicio del uso del medicamento.

La disminución del TNF- $\alpha$  combinado a un mejor estado nutricional del organismo como consecuencia de la vuelta del apetito, acaban por convertir al metabolismo de un estado catabólico para un estado anabólico. Ese cambio lleva a un menor quebranto de miofibrilas, lo que disminuye el desafío muscular y la sensación

de dolor. También explica el porque del aumento de la capacidad de realización de actividades de baja intensidad.

Individuos que sienten menos dolor, que se alimentan mejor, una vez que vuelven a tener apetito, pudiendo realizar actividades de mayor intensidad, pueden por primera vez volver a trabajar y recomenzar a ganar dinero, no solamente para el sustento propio, sino también para el de sus familiares. Como consecuencia de ello, el ausentismo se reduce. Finalmente, todas estas consideraciones en conjunto hacen que la calidad de vida aumente. Es por eso que todos los pacientes, en ambos grupos, obtendrán un mejor estado de calidad de vida (gráfico 05).

Además de eso, el hecho de que las ganancias en calidad de vida obtenidas en el primer mes persistieron en cuanto, los pacientes, se mantuvieron en tratamiento con el Canova, mismo después de un año y medio, no puede ser ignorado. Ese hecho levanta, con gran vehemencia, la hipótesis de que los resultados obtenidos ya en el primer mes no ocurrieron por un eventual efecto placebo u otra causa, más si debido al tratamiento.

Entretanto, una importante consideración debe ser hecha. Como fue enfatizado anteriormente, la viabilidad de realizarse la evaluación de los dieciocho meses era incierta y, en este medio tiempo, el programa de terapia anti-retroviral (ARV) se torno disponible en Gabane. Consecuentemente, los pacientes que presentaban indicación formal para recibir medicamentos ARV fueron orientados a realizar el programa. Sin embargo, si el paciente desease, podría utilizar los anti-retrovirales, manteniendo la terapéutica homeopática con el medicamento Canova. En el momento de la evaluación T 18, 42,86% de los pacientes estaban usando el Canova conjuntamente con los ARVs, en cuanto 57,14% permanecieron con el tratamiento exclusivamente homeopático. El hecho de que mas de la mitad de los pacientes, después de un año y medio, permanecieran optando por continuar apenas con lo tratamiento homeopático, es de extrema relevancia.

Una vez que ese trabajo fue concebido para ser un estudio prospectivo de

observación, la hipótesis de realización con un grupo de control, sujeto a un tratamiento placebo no nos pareció adecuada, que ya existe un estudio doble-ciego, placebo controlado, demostrando que los tratamientos con Canova reducen la concurrencia de enfermedades oportunistas, la carga viral y los efectos colaterales de la terapia convencional para HIV/SIDA (SASAKI et al, 2001). Sabíamos que la ausencia de control implicaría en resultados en la forma de hipótesis levantadas que solamente pueden ser transformadas en evidencias con la realización de estudios controlados. Sin embargo, nos parece antiético privar a personas en tamaña necesidad de un tratamiento potencialmente efectivo. Eso es bien claro para nosotros.

## **CONCLUSIONES**

Podemos concluir que la calidad de vida de los pacientes, mejoro desde un comienzo tratados con Canova, siendo dicha mejoría de manera significativa ya al final del primer mes de uso del mismo. Los pacientes, todos portadores de HIV/SIDA, presentaron transformaciones clínicamente positivas, reflejando alteraciones en cada uno de los parámetros evaluados. Esas transformaciones afectan no solo los pacientes, sino también en sus familiares y la comunidad en que viven. Además, el tratamiento hace surgir en la circulación sanguínea de los pacientes un tipo celular no observado antes de su inicio.

Finalmente, sabemos nítidamente que, infelizmente, el tratamiento con el medicamento homeopático Canova no es una cura del HIV/SIDA, pero al menos ayuda en mucho la mejora de la calidad de vida de aquellos infectados y, por que no decir, de los también afectados por ese terrible virus.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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<sup>lck</sup>) 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.; BISTRIAN, 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**. 4<sup>th</sup>. 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- $\alpha$  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  $\gamma$  and TNF  $\alpha$  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<sup>lck</sup>. **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.