UNIVERSIDADE PAULISTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Patologia Ambiental e Experimental

GIOVANNA TACCANI DAMIANI

AVALIAÇÃO DO USO DE *Viscum album* 5LM ORAL COMO ADJUVANTE À QUIMIOTERAPIA EM CÃES COM CÂNCER – SÉRIE DE CASOS

SÃO PAULO

2025

GIOVANNA TACCANI DAMIANI

AVALIAÇÃO DO USO DE *Viscum album* 5LM ORAL COMO ADJUVANTE À QUIMIOTERAPIA EM CÃES COM CÂNCER – SÉRIE DE CASOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista – UNIP para obtenção do título de Mestre em Patologia Ambiental e Experimental

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Elizabeth Cristina Perez Hurtado

SÃO PAULO

2025

Damiani, Giovanna Taccani.
Avaliação do uso de *Viscum album* 5lm oral como adjuvante à quimioterapia em cães com câncer – série de casos / Giovanna Taccani Damiani. - 2025.
69 f. : il.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista, São Paulo, 2025. .
Área de concentração: Ecotoxicologia e Inovações Terapêuticas.
Orientadora: Prof.ª Dr.ª Elizabeth Cristina Perez Hurtado.

1. *Quercus robur.* 2. Quimioterápicos. 3. Preparações ultradiluídas. 4. Medicina integrativa. 5. Qualidade de vida. I. Hurtado, Elizabeth Cristina Perez (orientadora). II. Título.

Ficha elaborada pelo Bibliotecário Rodney Eloy CRB8-6450

GIOVANNA TACCANI DAMIANI

USO DO *Viscum album* 5LM ORAL COMO ADJUVANTE À QUIMIOTERAPIA EM CÃES COM CÂNCER – SÉRIE DE CASOS

Exame de qualificação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista – UNIP para obtenção do título de Mestre em Patologia Ambiental e Experimental

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof.ª Dr.ª Elizabeth Cristina Perez Hurtado

Universidade Paulista – UNIP

_____

Prof.ª Dr.ª Aloisio Cunha de Carvalho

Instituto Dr. Izao Soares - IDIS

_____

Prof.ª Dr. Giovani Bravin Peres

Universidade Paulista – UNIP

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, meu Pai, pela saúde, pela condição e por todas as bênçãos que tenho recebido até aqui, mesmo sem merecimento. É pela sua misericórdia que tenho sido sustentada até o presente momento.

Expresso minha profunda gratidão ao meu querido e amado companheiro de vida, Matheus. Sem o seu apoio incondicional, esta conquista não teria sido possível. Agradeço por rir comigo nos momentos felizes e, nas dificuldades, estender a mão com amor, paciência e força. Sua presença é motivo de grande admiração e inspiração para mim.

Sou imensamente grata também aos meus pais e avós, que nunca mediram esforços para apoiar meus estudos. Graças às renúncias e sacrifícios que fizeram, hoje tenho a oportunidade de cursar um mestrado.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – PROSUP) pelo apoio financeiro concedido por meio da bolsa de estudos.

Manifesto também minha gratidão ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista (UNIP), que proporcionou as condições necessárias para a realização desta pesquisa.

Dirijo um especial agradecimento à Professora Elizabeth Cristina Perez Hurtado, pela orientação dedicada, paciente e pelo suporte contínuo ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Também ao apoio da professora Leoni Villano Bonamin.

Às minhas colegas de grupo, Cristiane e Priscila, agradeço pelo apoio constante, pelo conhecimento compartilhado e por sempre estarem prontas a ajudar e ouvir os desabafos durante essa jornada desafiadora do mestrado.

Agradeço à Professora Carla Holandino pela gentileza em fornecer o extrato de *Viscum album* L., insumo fundamental para a realização deste trabalho.

Minha gratidão também à Drª. Amarylis e Samantha, da Farmácia HN Cristiano, pela dedicação no preparo e fornecimento das ultradiluições empregadas nesta pesquisa.

RESUMO

A incidência de câncer em cães tem aumentado e tratamentos convencionais são em geral injuriosos e com sérios efeitos colaterais. O *Viscum album* L. (Va) é uma planta semi-parasita usada de forma medicinal. Nos últimos anos, ultradiluições do extrato aquoso de Va vêm sendo usadas como abordagem integrativa no tratamento de pacientes oncológicos. Recentemente, estudos *in vivo* do grupo de Onco-homeopatia da Universidade Paulista usando ultradiluições preparadas a partir de extrato alcoólico de Va obtido da árvore hospedeira *Quercus robur* (VaQr) na potência cinco cinquenta milesimal (5LM), demonstraram melhora no estado geral e qualidade de vida de camundongos com melanoma. Diante disso, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o uso do VaQr 5LM em pacientes caninos com neoplasias malignas, para verificar os benefícios dessa terapia associada à quimioterapia. Para isso, cães com câncer em tratamento quimioterápico foram tratados com VaQr na potência 5LM por via oral, após o consentimento de seus tutores. A dose foi de cinco gotas, administradas duas vezes ao dia, durante 30 dias. A qualidade de vida foi avaliada com base no *score* Pawspice, e a plausibilidade de uma relação causal entre o uso do VaQr e os efeitos clínicos observados foi analisada por meio dos Critérios de Naranjo modificados para Homeopatia. A amostra foi composta por nove cães de diferentes raças, com predominância de sem raça definida (33,3%), e idade média de 10,5 anos. A ANOVA de medidas repetidas não mostrou diferença significativa na avaliação subjetiva dos tutores ao longo do tempo [$F(2,16) = 0,482$, $p = 0,626$]. O *score* Pawspice indicou diferença estatisticamente significativa nos escores ao longo do tempo (Friedman: $\chi^2 = 9,07$; $p = 0,0107$). Entretanto, a análise post hoc foi realizada para confirmar o resultado e indicou uma tendência de melhora entre D0 e D15 ($p = 0,065$). Os exames laboratoriais não apresentaram alterações relevantes, reforçando sua segurança. A aplicação dos Critérios de Naranjo indicou relação “provável” em seis cães e ausência de relação causal em três, sugerindo variação individual na resposta ao tratamento. Este é o primeiro estudo a relatar o uso de VaQr 5LM por via oral como adjuvante à quimioterapia em cães com câncer, apontando para seu potencial como medicamento integrativo de uso seguro para pacientes com neoplasias.

Palavras-chave: Câncer; *Quercus robur*; quimioterápicos; preparações ultradiluídas; medicina integrativa; qualidade de vida.

ABSTRACT

The incidence of cancer in dogs has been increasing, and conventional treatments are generally harmful and associated with serious side effects. *Viscum album* L. (Va) is a semi-parasitic plant used for medicinal purposes. In recent years, ultradilutions of aqueous extracts of Va have been used as an integrative approach in the treatment of cancer patients. Recently, in vivo studies by the Onco-homeopathy group at Universidade Paulista using ultradilutions prepared from alcoholic extracts of Va obtained from the host tree Quercus robur (VaQr) at the five-fifty millesimal potency (5LM) demonstrated improvements in general condition and quality of life in mice with melanoma. In light of this, the aim of the present study was to evaluate the use of oral VaQr 5LM in canine patients with malignant neoplasms, in order to assess the benefits of this therapy in association with chemotherapy. For this purpose, dogs undergoing chemotherapy were treated with oral VaQr at 5LM potency, following their owners' consent. The dose was five drops, administered twice daily for 30 days. Quality of life was assessed using the Pawspice score, and the plausibility of a causal relationship between the use of VaQr and the observed clinical effects was analyzed using the Naranjo Criteria adapted for Homeopathy. The sample consisted of nine dogs of various breeds, with a predominance of mixed-breed animals (33.3%), and a mean age of 10.5 years. Repeated measures ANOVA showed no significant difference in owners' subjective evaluations over time [$F(2,16) = 0.482$, $p = 0.626$]. The Pawspice score indicated a statistically significant difference over time (Friedman: $\chi^2 = 9.07$; $p = 0.0107$). However, post hoc analysis was conducted to confirm the result and indicated a trend toward improvement between D0 and D15 ($p = 0.065$). Laboratory tests showed no relevant changes, reinforcing the safety of the treatment. Application of the Naranjo Criteria indicated a "probable" relationship in six dogs and no causal relationship in three, suggesting individual variation in treatment response. This is the first study to report the use of oral VaQr 5LM as an adjuvant to chemotherapy in dogs with cancer, highlighting its potential as a safe integrative medicine for patients with neoplasms.

Keywords: cancer; *Quercus robur*; chemotherapeutic agents; ultradiluted preparations; integrative medicine; quality of life.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....9

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....10

2.1 Neoplasias em cães e sintomas.....10

2.2 Tratamento quimioterápico.....12

2.3 Homeopatia fundamentos e aplicações oncológicas.....14

2.4 *Viscum album* na oncologia veterinária.....16

3. OBJETIVOS.....20

3.1 Objetivo geral.....20

3.2 Objetivos específicos.....21

4. MATERIAL E MÉTODOS.....21

4.1 Aspectos éticos.....21

4.2 Aquisição da medicação.....21

4.3 Critérios de inclusão.....22

4.4 Critérios de exclusão.....22

4.5 Local da pesquisa.....22

4.6 Tratamento.....23

4.7 Cálculo do tamanho amostral.....23

4.8 Avaliação clínica.....25

4.9 Efeitos adversos e *End* point.....29

5.0 Análise estatística.....30

5. RESULTADOS.....32

5.1 Características da amostra.....32

5.2 Avaliação do bem-estar pelos tutores.....34

5.3 *Score* de Pawspice.....36

5.4 Distribuição das respostas ao questionário.....40

5.5 Parâmetros laboratoriais.....44

5.6 Critérios de Naranjo modificados para homeopatia.....47

6. DISCUSSÃO.....48

7. CONCLUSÃO.....53

REFERÊNCIAS.....54

ANEXOS.....61

1. INTRODUÇÃO

O aumento da longevidade dos animais de companhia vem demonstrando uma redução na incidência de doenças infectocontagiosas e aumento de outras associadas à senilidade, dentre elas doenças neurológicas, cardíacas e neoplásicas (McMillan *et al*., 2024). Estudos demonstram que neoplasias em cães e gatos são causas comuns de óbito (Inoue *et al*., 2015). Em virtude da grande incidência de doenças neoplásicas, torna-se fundamental realizar novos estudos em busca de tratamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais, visando melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes acometidos (Cães e Gatos, 2025).

Os métodos terapêuticos convencionais em animais com câncer incluem intervenções cirúrgicas, radioterapia, quimioterapia e eletroquimioterapia. Entretanto, além do alto custo, os procedimentos são injuriosos e com efeitos colaterais preocupantes (Nardi, Filho, Viéra, 2016). Deste modo, terapias integrativas como a homeopatia trazem uma perspectiva de qualidade de vida ao paciente, podendo ser empregada em conjunto com os tratamentos convencionais ou de forma isolada (Santos, 2018). Os medicamentos homeopáticos são preparações ultradiluídas de substâncias de diferentes origens, obtidas por meio de sucessivas diluições seguidas de agitação vigorosa (sucussão). Essas diluições podem ser realizadas em diferentes escalas, como a decimal (D, DH ou X; 1:10), a centesimal (C ou CH; 1:100) e a cinquentamilesimal (LM ou Q) (Upadhyay, 2020).

Na área da oncologia, estudos têm demonstrado efeitos antitumorais associados ao uso de medicamentos ultradiluídos de *Thuja occidentalis*, *Conium maculatum*, *Carcinosinum* e *Gonolobus condurango* (Santos, 2018). Além dessas, outras espécies vegetais têm apresentado potencial efeito contra o câncer, com propriedades antioxidantes, imunomoduladoras e citotóxicas. Entre as plantas destacam-se: *Dendrophthoe falcata*, *Dendrophthoe glabrescens*, *Dendrophthoe pentandra*, *Helicanthus elastica*, *Loranthus bengwensis*, *Loranthus micranthus*, *Loranthus regularis*, *Phoradendron serotinum*, *Phytolacca decandra*, *Ruta graveolens*, *Scurrula ferruginea*, *Tapinanthus dodoneifolius*, *Taxillus chinensis* (Nicoletti, 2023), e principalmente o *Viscum album* (Rocha, 2019; Nicoletti, 2023).

O gênero *Viscum* inclui várias espécies, entre elas o *Viscum album* (Va), uma planta semiparasitária da família Santalaceae, originalmente descrita por Linnaeus em 1753, e reconhecida taxonomicamente em fontes modernas como *Plants of the World* (Christenhusz; Fay; Chase, 2017). Ela cresce em diferentes árvores hospedeiras, como macieira (*Malus domestica*), carvalho (*Quercus* sp.), olmo (*Ulmus* sp.), pinheiro (*Pinus sylvestris*) e abeto (*Abies alba*) (Holandino *et al*., 2020).

A composição química do Va varia conforme a época da colheita, a espécie da árvore hospedeira e o tipo de preparo do extrato, que pode ser aquoso, hidroalcoólico, etanólico, entre outros. A sazonalidade influencia diretamente a concentração dos compostos bioativos, sendo que, durante o verão, observa-se um aumento na quantidade de viscotoxinas (Delebinski et al., 2015; Schötterl et al., 2017). Em geral, essa planta contém lectinas, viscotoxinas, flavonoides, ácido oleanólico, ácido betulínico, triterpenos, polissacarídeos e outros compostos bioativos. As lectinas, proteínas inibidoras ribossômicas, e as viscotoxinas, pequenos peptídeos citotóxicos, são responsáveis por induzir a morte celular por apoptose e necrose, respectivamente, o que as caracteriza como importantes agentes antitumorais (Carvalho, 2015).

Considerando pesquisas que demonstram as propriedades antitumorais e imunomoduladoras do Va (Bonamin, Carvalho, Waisse, 2017), estudos do grupo de Onco-homeopatia da Universidade Paulista, utilizando diferentes ultradiluições de extrato alcoólico de Va obtido da espécie hospedeira *Quercus robur* (VaQr) no verão, mostraram que camundongos com melanoma tratados com as potências 12DH e 5LM apresentaram maior percentual de sobrevida, aumento do peso corporal e diminuição de sinais clínicos quando comparados com animais não tratados ou tratados com o quimioterápico carboplatina (Silva, 2023).

Outros estudos na oncologia veterinária têm descrito a associação do Va com medicamentos alopáticos. No tratamento de tumor venéreo transmissível, Bonamin *et al*. (2015) utilizaram Va nas potências D6 (6X) e D30 (30X) por via subcutânea, em paralelo à vincristina, observando regressão tumoral com padrões histopatológicos distintos. Já no estudo de Melo et al. (2023), a administração oral de glóbulos de Va foi empregada no tratamento de mastocitoma em cães, em associação com

quimioterapia. Em ambos os trabalhos, o uso do medicamento homeopático reduziu os efeitos adversos associados ao uso de quimioterápicos.

Deste modo, em virtude da alta incidência de neoplasias, da eficácia nem sempre satisfatória do tratamento quimioterápico, o presente estudo tem como objetivo validar os resultados anteriores do grupo, visando à utilização de Va 5LM via oral em cães com câncer em tratamento quimioterápico. O intuito é reunir e identificar os benefícios dessa terapia, incluindo a melhora clínica, laboratorial e a redução dos efeitos colaterais associados ao câncer e às terapias convencionais.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Neoplasias em cães e sintomas

O câncer é a principal causa de óbito em cães adultos. Sabe-se que tanto o risco de desenvolvimento da doença ao longo da vida quanto a mortalidade por tumores malignos, variam significativamente entre as diferentes raças. No entanto, mesmo em raças menos afetadas, a taxa de mortalidade por câncer permanece entre 15% e 30% (Bacioni *et al*., 2017; Rafalko *et al*., 2023).

Quanto ao comportamento biológico das neoplasias, há divergências na literatura científica. Alguns autores relatam uma maior frequência de neoplasias malignas (Schwartz *et al*., 2022), enquanto outros indicam que as neoplasias benignas são mais comumente observadas na prática clínica de cães (Dhein *et al*., 2024).

Os locais com maior incidência de tumores primários, em ordem decrescente, são a pele, os tecidos moles e a glândula mamária (Schwartz *et al*., 2022; Dhein *et al*., 2024). De acordo com Schwartz *et al*. (2022), além dessas localizações, outras áreas frequentemente acometidas incluem os linfonodos, baço, cavidade oral, ossos, saco anal, pulmão e o fígado.

Apesar da limitada disponibilidade de dados sobre a frequência exata do câncer em cães e os tipos mais prevalentes, a pesquisa de Dhein *et al*. (2024) categorizou os tumores com base no sistema internacional de codificação de tumores (Vet-ICD-O-canine-1) (Pinello *et al*., 2022). Os resultados indicaram uma alta ocorrência de neoplasias lipomatosas, neoplasias de mastócitos, neoplasias anexiais e de

apêndices cutâneos, neoplasias complexas mistas e estromais, além de adenomas e adenocarcinomas.

No entanto, o desenvolvimento de síndromes paraneoplásicas é uma preocupação recorrente, independentemente do tipo de tumor. Essas síndromes são alterações sistêmicas causadas por neoplasias, que contribuem para a alta mortalidade associada ao câncer e para redução da qualidade de vida desses pacientes (Simon; Steagall, 2017). Segundo a literatura, sistemas como o gastrointestinal, endócrino, hematológico e neurológico são frequentemente acometidos por essa síndrome, demonstrando manifestações como caquexia, anemia, eritrocitose, leucocitose por neutrofilia, hipercalcemia, hipoglicemia, hiperglobulinemia, *miastenia gravis* e a coagulação intravascular disseminada (Simon; Steagall, 2017; Costa, 2021; Parra; Pirola; Varzim, 2024).

A fisiopatologia das síndromes paraneoplásicas é complexa e envolve múltiplos mecanismos. Um das hipóteses sugere que o aumento da expressão de determinados genes tumorais leva à produção de substâncias como anticorpos, hormônios, citocinas, enzimas e proteínas que, embora normalmente presentes no organismo, passam a ser produzidas de forma desregulada, contribuindo para manifestações clínicas associadas a essa síndrome (Soomro *et al*., 2020). Acredita-se que as síndromes paraneoplásicas envolvam mecanismos imunológicos e endócrinos que desempenham papéis centrais em sua fisiopatologia (Bicky; Mahendraker; Ramphul, 2025). Uma das possibilidades é que o tumor produza receptores ectópicos, como observado no timoma produtor de acetilcolina, ou que o sistema imunológico seja ativado por substâncias endógenas, levando à formação de imunocomplexos (Mathew *et al*., 2010).

Apesar de ainda não estar completamente esclarecido o mecanismo das síndromes paraneoplásicas, isso gera insegurança nos tutores que confundem com os efeitos colaterais da quimioterapia. Esse desconhecimento também torna mais difícil para os médicos veterinários reconhecerem e tratarem essas condições de forma precoce (Costa, 2021).

2.2 Tratamento quimioterápico

A quimioterapia refere-se ao uso de medicamentos destinados a eliminar células tumorais viáveis, com o objetivo principal de melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida do paciente com câncer. Esse tratamento também pode ser associado a terapias locais, a fim de prevenir recidivas e disseminação metastática (Gustafson; Page, 2013).

Para cada tipo de neoplasia há diferentes protocolos e fármacos indicados para o tratamento. No caso do linfoma, o protocolo mais comumente utilizado é o CHOP (*Cyclophosphamide, Hydroxydaunomycin, Oncovin, Prednisone*), que combina os medicamentos ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona. Existem diversas variações do protocolo CHOP, que alteram tanto a ordem de administração dos quimioterápicos quanto a duração total do tratamento, sendo essas adaptações influenciadas pelo tipo de linfoma (Siewert *et al*., 2023).

No caso dos mastocitomas, a quimioterapia é geralmente empregada em pacientes com graus histológicos mais elevados, doença sistêmica ou características de alto risco, tornando comum a inclusão da quimioterapia como parte do protocolo terapêutico. Relatos na literatura descrevem o uso de distintos protocolos quimioterápicos, que incluem prednisona, vinblastina, lomustina, ciclofosfamida e clorambucil (London; Thamm, 2013; Horta *et al*., 2017).

A carboplatina é frequentemente recomendada no tratamento de melanomas e carcinomas de células escamosas em cães. No caso dos carcinomas, a associação com o piroxicam, pode ser empregada para potencializar a resposta terapêutica e promover maior controle tumoral (Ferreira; Nardi, 2021; Pereira, 2021).

A origem mesenquimal das células tumorais determina a escolha dos quimioterápicos utilizados no tratamento dos sarcomas, assim como o estadiamento. Para sarcomas de tecidos moles, os protocolos frequentemente envolvem o uso de ciclofosfamida associada ao piroxicam ou, a combinação de doxorrubicina com ciclofosfamida. No osteossarcoma, a doxorrubicina, a carboplatina ou a cisplatina são os agentes mais indicados. Já para o hemangiossarcoma, os esquemas terapêuticos incluem a utilização de vincristina, doxorrubicina e/ou ciclofosfamida (Ferreira; Nardi, 2021).

Independente do agente quimioterápico utilizado, é importante destacar que esses fármacos não são específicos apenas para células neoplásicas, o que resulta na ocorrência de efeitos adversos relacionados ao tratamento (Gustafson; Page, 2013). Diversos fatores podem ser responsáveis por esses eventos, incluindo os próprios protocolos terapêuticos em uso, condições pré-existentes, progressão do quadro clínico, uso concomitante de medicamentos como esteroides, além de outras causas, como reações transfusionais ou acidentes (Veterinary Cooperative Oncology Group, 2021).

O consenso *Veterinary Cooperative Oncology Group – Common Terminology Criteria for Adverse Events version 2* (VCOG-CTCAE v2) publicado em 2021, descreve de forma padronizada os principais eventos adversos que podem ocorrer em pequenos animais submetidos à terapia oncológica. Dentre os eventos hematológicos mais comuns estão a neutropenia, trombocitopenia e anemia, que comprometem o sistema imunológico e a capacidade de recuperação dos pacientes. No trato gastrointestinal, vômito, diarreia, anorexia e estomatite são frequentemente relatados, geralmente associados ao uso de quimioterápicos como doxorrubicina e vincristina. Alterações metabólicas e endócrinas, como hiperglicemia, hipocalemia e hiperbilirrubinemia, também são observadas. Em relação ao sistema nervoso, eventos como convulsões, ataxia e neuropatia periférica, embora menos frequentes, são de alta gravidade. Eventos dermatológicos, como dermatite, alopecia e úlceras cutâneas, além de alterações cardiovasculares, incluindo cardiotoxicidade e arritmias, também são abordados na classificação. Cada evento adverso é graduado em níveis de 1 a 5, variando de leve a óbito relacionado ao evento, o que permite uma avaliação sistemática e um manejo clínico mais seguro dos pacientes (Veterinary Cooperative Oncology Group, 2021).

2.3 Homeopatia fundamentos e aplicações oncológicas

A homeopatia teve início no final do século dezoito com Samuel Hahnemann, a partir de experimentos com *Cinchona officinalis* L., planta utilizada no tratamento da malária, ele observou que, em doses elevadas, essa substância provocava sintomas semelhantes aos da própria doença. A partir dessa observação, ele formulou o princípio da similitude (*similia similibus curentur*), fundamento central da prática

homeopática. Esse princípio estabelece que uma substância capaz de provocar determinados sintomas em um indivíduo saudável pode, quando administrada em doses altamente diluídas e dinamizadas, estimular o organismo enfermo a restabelecer seu equilíbrio vital. Tal estímulo atua como um agente desencadeador da resposta orgânica, ativando mecanismos de autorregulação e cura. Esse conceito é aplicado com base em experimentações denominadas patogenesias, que identificam o espectro sintomático de cada substância. Assim, a escolha do medicamento homeopático busca espelhar o quadro clínico individual do paciente (Teixeira, 2021).

Além das sucessivas diluições, Hahnemann notou que a eficácia dos preparados aumentava quando eram agitados vigorosamente, um processo chamado sucussão, que teria sido inicialmente percebido durante o transporte das soluções em carruagens por estradas irregulares. Essa combinação de diluição com agitação passou a ser conhecida como dinamização e tornou-se um dos pilares do preparo homeopático, utilizando veículos inertes apropriados como suporte da substância ativa (Bonato, 2014; Ullman, 2021; Holandino *et al*., 2022).

Nesse contexto, as escalas homeopáticas definem a proporção entre a substância ativa e o veículo inerte durante o preparo dos medicamentos. As mais utilizadas são a centesimal (C ou CH), a decimal (D; DH ou X) e a cinquenta milesimal (LM). A escala centesimal desenvolvida por Hahnemann e amplamente adotada no Brasil, dilui uma parte do insumo ativo em noventa e nove partes de diluente. Já a escala decimal proposta por Constantine Hering, utiliza uma parte do ativo para nove partes de inerte. A escala cinquenta milesimal também criada por Hahnemann, realiza diluições na razão de uma parte para cinquenta mil, sendo indicada para obtenção de preparações com potências mais elevadas (Sá; Santos, 2014; Upadhyay, 2020).

Diferentes veículos são utilizados no preparo de medicamentos ultradiluídos, conforme a solubilidade da substância ativa: água purificada ou etanol são usados para as solúveis, enquanto a lactose é indicada para as insolúveis. Na escala centesimal, por exemplo, dilui-se uma parte do princípio ativo em noventa e nove partes de veículo, seguida de sucussão e originando a potência 1C. As potências mais elevadas são obtidas com repetições desse processo (Bonato, 2014).

Embora ainda haja controvérsias, evidências sugerem que as ultradiluições podem interagir de maneira única com os organismos vivos, possivelmente por meio

da estrutura da água ou nanopartículas presentes nas diluições, o que desafia a compreensão tradicional dos medicamentos convencionais (Rajendran, 2023).

Pesquisas científicas têm demonstrado que a homeopatia pode desempenhar um papel importante na oncologia, sendo utilizada como terapia complementar para reduzir os efeitos colaterais dos tratamentos convencionais, melhorar as respostas terapêuticas e promover a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes oncológicos (Carvalho; Porto; Bonamin, 2013; Bagot; Legrand; Theunissen, 2021). Dentre os medicamentos homeopáticos estudados para esse fim, destacam-se a *Thuja occidentalis, Conium maculatum, Carcinosinum, Gonolobus condurango* (Santos, 2018) *Dendrophthoe spp.* , *Helicanthus elastica*, *Loranthus spp.* , *Phoradendron serotinum*, *Phytolacca decandra*, *Ruta graveolens*, *Scurrula ferruginea*, *Tapinanthus dodoneifolius* e *Taxillus chinensis* (Nicoletti, 2023), e, especialmente, o *Viscum album*, que é amplamente utilizado tanto em oncologia humana quanto veterinária (Carvalho, 2015; Bonamin; Waisse, 2019; Nicoletti, 2023). Além de atuar como uma terapia paliativa, esses medicamentos têm mostrado efeitos antitumorais, modulando o crescimento neoplásico e ampliando os benefícios dos tratamentos tradicionais, especialmente na oncologia veterinária (Rocha, 2019).

2.4 *Viscum album* na oncologia veterinária

A administração de Va em terapias integrativas tem sido estudada na medicina veterinária, com protocolos que variam entre a via intravenosa e subcutânea. A via oral, por sua vez, é utilizada de maneira limitada, com registros esporádicos. Estudos experimentais *in vivo* e *in vitro* indicam que os extratos aquoso e orgânico de Va possuem atividade antineoplásica, com componentes como viscotoxinas e triterpenos induzindo a apoptose em alguns tipos de neoplasias, enquanto as lectinas demonstram efeito imunomodulador, sendo também observada melhor eficácia no tratamento onde a via de administração foi a subcutânea (Carvalho, 2015).

Um estudo com 7 cães saudáveis demonstrou a segurança do uso intravenoso e subcutâneo de Va homeopático D3 (3X), com as aplicações realizadas em dias alternados. Não foram observadas alterações significativas nos parâmetros sanguíneos, e todos os cães permaneceram saudáveis ao final do estudo, sugerindo

que o Va pode ser uma opção segura e potencialmente benéfica para o organismo (Valle *et al*., 2021).

Em um caso de massa hepática em um Beagle macho de 12 anos, o diagnóstico foi realizado após exames de tomografia e hemograma. O paciente foi encaminhado para tratamento integrativo sem a realização de biópsia, utilizando apenas mensurações por imagem. O tratamento consistiu na aplicação de Va ultradiluído (extrato aquoso - Injectcenter®) em dinamizações seriadas (D2, D3, D6, D9, D12 e D30), associado a *Phosphorus* e *Arsenicum*, administrado por via subcutânea. Esse protocolo resultou em uma redução aproximada de 50% no volume da massa hepática em comparação à lesão inicial e aumentou a sobrevida do animal. Não foram observados efeitos colaterais, tanto no uso de curto quanto de longo prazo do Va, pela via de administração escolhida (Lopes *et al*., 2017).

Outro relato refere-se a uma cadela de 12 anos diagnosticada com colangiocarcinoma hepático, que iniciou tratamento com injeções subcutâneas de Va (extrato aquoso - Injectcenter®) nas ultradiluições D3, D6, D9, D12 e D30, além de cromoterapia, auto-hemoterapia, suplementação de vitamina D3 e ómega-3 e dieta cetogênica. A paciente foi acompanhada semanalmente e não apresentou sinais clínicos relevantes ou alterações bioquímicas significativas até o quinto mês de tratamento. O tratamento prolongou a sobrevivência da paciente em 11 meses além do prognóstico estimado. Durante o protocolo de tratamento, houve redução significativa na taxa de crescimento do tumor e melhora na contagem de leucócitos. A qualidade de vida foi mantida, sem alterações na rotina diária do animal, que permaneceu ativo e sem sinais de dor ou desconforto (Valle *et al*., 2020).

Segundo Prado e Frediani (2022) o uso de Va (extrato aquoso - Injectcenter®) no tratamento de carcinoma mamário tubular grau I pós nodulectomia nas potencias D3, D6, D9, D12 e D30, demonstrou melhora clínica da paciente, evidenciada por recuperação do apetite, remissão de prurido crônico, interesse por brincar e ausência de recidiva tumoral ou surgimento de novos focos neoplásicos ao longo de 12 meses de acompanhamento. Resultados semelhantes foram relatados por Lucena *et al*. (2021), no manejo de uma cadela com carcinoma mamário em tumor misto grau II, tratada com farmacopuntura associada ao uso de Va nas ultradiluições D3, D9 e D30. Durante nove meses de acompanhamento, a paciente manteve estabilidade clínica,

melhora à palpação da região acometida e ausência de recidivas, sem quaisquer efeitos adversos registrados.

Um estudo clínico avaliou 26 cães com melanoma oral submetidos à radioterapia e ressecção cirúrgica. Desses, 18 animais receberam tratamento adjuvante com Va (extrato aquoso), obtido das árvores hospedeiras *Malus domestica* e *Pinus sylvestris*, administrado por via subcutânea em concentrações de 0,01; 0,1; 1; 10 e 20 mg/mL. Os 8 cães restantes não receberam qualquer tratamento adjuvante. Os resultados demonstraram que a terapia com Va prolongou o tempo de sobrevida em mais de dois terços dos pacientes tratados (Von Bodungen *et al*., 2017).

O estudo de Biegel *et al*. (2017) apresenta uma série de cinco casos clínicos de cães com diferentes tipos de neoplasias, incluindo tumores mamários (N=3), neoplasia hepática (N=1) e suspeita de linfoma (N=1) que foram tratados com Va (extrato aquoso - Injectcenter®) nas potencias D3, D6, D9, D12, D30. Os diagnósticos foram estabelecidos com base em exames clínicos e de imagem, sem confirmação histopatológica. Apesar da ausência de biópsia confirmatória, os relatos apontam benefícios como melhora do apetite, maior disposição, alívio dos sintomas e melhora geral na qualidade de vida.

Valle e Carvalho (2021) utilizaram Va (extrato aquoso - Injectcenter®) em um paciente canino com diagnóstico de carcinoma de células escamosas cutâneo. As vias de acesso utilizadas foram intravenosas D3 e via oral 30CH. Após 30 dias de tratamento, houve a remissão completa da neoplasia com melhora do estado geral do animal, melhora do apetite, qualidade de sono e temperamento. O paciente também voltou a ter interesse por brincar.

Também foi documentado seu uso em tumores ósseos e sarcomas. Paciente canino de 5 anos diagnosticado com TOM (tumor ósseo multilobular) na região caudal da mandíbula, após cirurgia e encaminhamento histopatológico. Por não conseguir fazer a exérese do tumor com margem de segurança, foi estipulada a realização de terapia adjuvante integrativa com Va ultradiluído via subcutâneo, seguindo um protocolo inicial de 21 aplicações em dias alternados por 42 dias. Na reavaliação dois meses após o procedimento, a paciente apresentou boa recuperação clínica, com função mastigatória normal e sem sinais de recidiva do tumor no local operado (Barros *et al*., 2024).

Bonamin *et al*. (2015) relataram dois casos clínicos comparativos envolvendo cadelas com tumor venéreo transmissível (TVT), tratadas com vincristina ou Va em potências decimais seriadas. Ambos os tratamentos promoveram alterações histopatológicas no tecido tumoral, embora apenas a vincristina tenha resultado em regressão completa da massa neoplásica. No caso tratado com Va, observou-se aumento significativo da expressão de Caspase 3, indicativa de apoptose, e maior infiltração de leucócitos, sugerindo uma resposta imunomediada. Esses achados indicam que o Va apresenta potencial de ação antitumoral e pode ser considerado como alternativa terapêutica ou tratamento adjuvante no manejo do TVT.

Além disso, outras pesquisas na medicina veterinária destacam a associação do Va com medicamentos alopáticos, como no caso do uso combinado com quimioterápicos no tratamento do TVT, que resultou na redução do tempo de tratamento, menor incidência de leucopenia e ausência de recidiva tumoral, sem alterações significativas nos parâmetros clínicos gerais (Lefebvre; Bonamin; Oliveira, 2007).

O tratamento de um mastocitoma cutâneo grau III incluiu o uso de Va administrado na forma de glóbulos durante seis meses, em associação à quimioterapia com vimblastina e prednisona. Essa abordagem terapêutica demonstrou efeitos benéficos, como a ausência de efeitos adversos hematológicos (sem leucopenia, neutropenia, anemia ou trombocitopenia), estabilização da doença, ausência de metástases e boa qualidade de vida ao longo do acompanhamento (Melo *et al*., 2023).

Casos de lipomas infiltrativos e sarcóides felinos também foram tratados com Va. Um relato de caso de um cão SRD de 11 anos com lipoma infiltrativo concluiu que, em 11 meses de tratamento de Va (extrato aquoso - Injectcenter®) nas potencias D2, D3, D6, D9, D12 e D30 subcutâneo, associado com ozonioterapia e acupuntura, foram favoráveis e sinérgicas para o controle da evolução do lipoma, possibilitando reabilitação completa da locomoção em 5 meses, redução da massa tumoral em 6 meses, ausência de metástases, ausência de desconforto álgico e conferindo qualidade de vida no paciente (Silva *et al*., 2024).

Na Suíça, foi relatado o caso de um gato com tumor sarcóide felino na narina esquerda, apresentando uma massa de 5 cm. A excisão total da neoformação não

pôde ser realizada em cirurgia devido à localização. O tratamento pós-cirúrgico foi realizado com o uso de VaQr subcutâneo 0,01; 0,1; 1; 10 e 20 mg (extrato aquoso fermentado - Iscador®) e oral na ultradiluição CH (extrato alcoólico - Iscador®) como adjuvante. A recuperação do animal foi total, e nenhuma recorrência foi observada 10 meses após o tratamento (Kiefer *et al*., 2017).

Lopes *et al*. (2021) relatam o tratamento com Va (extrato aquoso - Injectcenter®) em combinações D2, D3, D6, D9, D12 e D30 dinamizadas, administrado em monoterapia por via subcutânea, em um cão de 3 anos diagnosticado com mesotelioma peritoneal. Concluiu-se que houve controle da progressão tumoral por 30 meses, ausência de metástases, melhora do estado geral e da qualidade de vida, além de ausência de efeitos colaterais comuns à quimioterapia, como leucopenia ou sinais de toxicidade.

A melhora do apetite, recuperação do estado geral, desaparecimento do prurido crônico, controle da progressão tumoral, ausência de recidiva durante 12 meses também foi relatado em um caso de fibrossarcoma oral canino, utilizando o Va na forma de glóbulos homeopáticos (extrato aquoso - Injectcenter®) nas ultradiluições D3, D6, D9, D12 e D30 (Valle; Carvalho, 2022).

Uma revisão sistemática realizada por Biegel *et al*. (2022) identificou que os extratos de Va demonstraram maior eficácia no tratamento de melanomas, sarcomas, carcinomas mamários e sarcoides equinos. Os estudos selecionados incluíram experimentos *in vitro* e *in vivo*, sendo que a maioria foi conduzida em camundongos, com apenas uma minoria envolvendo cães. Os extratos utilizados foram predominantemente aquosos, incluindo preparações comerciais amplamente utilizadas na Europa, como Helixor®, AbnobaViscum® e Iscador®. Embora os resultados apontem para efeitos antitumorais relevantes, como indução de apoptose, modulação imunológica e melhora clínica, o número limitado de estudos na oncologia veterinária e a qualidade variável das pesquisas dificultam conclusões definitivas. Ainda há poucos ensaios clínicos controlados em cães e gatos, e falta padronização quanto à dosagem e vias de administração, o que reforça a necessidade de pesquisas mais consistentes sobre sua eficácia e mecanismos de ação.

Em conjunto aos trabalhos descritos na literatura, observa-se que o Va comercial é majoritariamente derivado de extratos aquosos, geralmente administrados

por via injetável. Por outro lado, são escassos os estudos veterinários com preparações alcoólicas e administração via oral. Assim, com o intuito de avaliar os efeitos de preparações ultradiluídas de Va provenientes de extratos alcoólicos, estudos do grupo demostraram que camundongos com melanoma tratados com Va obtidos da árvore hospedeira *Quercus robur* na potência 5LM e ministrado oralmente, levava a melhora tanto na sobrevida como na qualidade de vida desses animais (Silva *et al*., 2023). Contudo, a realização de estudo clínico para verificar os efeitos observados em camundongos (Silva *et al*., 2023), torna-se relevante e necessário para introduzir este medicamento na prática veterinária para tratamento integrativo do câncer.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Avaliar os efeitos do VaQr na potência de 5LM, administrado por via oral, na presença de tratamento quimioterápico em cães diagnosticados com neoplasias malignas.

3.2 Objetivos Específicos:

- Avaliar manifestações clínicas gerais dos pacientes oncológicos antes e após tratamento com Va na presença da quimioterapia.
- Determinar mudanças que refletem melhoria na qualidade de vida.
- Determinar alterações laboratoriais.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

O presente estudo é observacional do tipo série de casos. Todos os procedimentos realizados no presente projeto estão de acordo com as resoluções nº. 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, e foram aprovados pela Comissão de Ética no uso de animais (CEUA) do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas sob o número 9298270424 (ANEXO 1).

Os tutores que aceitaram participar do estudo foram informados sobre os objetivos e procedimentos adotados na pesquisa, garantia de anonimato e sigilo das informações, bem como do caráter voluntário da pesquisa. Após explicações sobre o estudo, os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO 2). Após finalizar a observação dos animais durante 30 dias, os mesmos serão acompanhados até completar 3 meses de observações.

4.2 Aquisição da medicação

A tintura mãe (TM) de Va foi disponibilizada gentilmente pela Profa. Dra. Carla Holandino da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). O preparo da TM foi realizado respeitando as diretrizes da Farmacopeia Homeopática Brasileira, a partir da planta colhida da árvore hospedeira *Quercus robur*, na estação de verão na Suíça (Melo *et al*., 2022). Para preparação do medicamento na potência 5 LM, a TM de VaQr foi encaminhada para a farmácia homeopática HN Cristiano, em São Paulo, a qual foi disponibilizada em solução hidroalcoólica a 30%.

4.3 Critérios de inclusão

Os indivíduos que participaram do estudo eram da espécie *Canis lupus familiaris*, independentemente de sua raça, sexo ou idade. Os participantes já apresentavam diagnóstico prévio de neoplasia maligna, confirmado por exame histopatológico e estavam em tratamento quimioterápico, tendo realizado no mínimo duas sessões de quimioterapia. Durante o acompanhamento com Va 5LM não foram realizadas modificações no quimioterápico utilizado, a fim de evitar novas adaptações ao fármaco e a consequente inviabilização da análise dos efeitos do tratamento associado. Os pacientes também apresentavam condições clínicas estáveis, permitindo a administração oral da ultradiluição.

4.4 Critérios de exclusão

Os cães incluídos no estudo não possuíam neoplasias malignas de origens distintas. Também foram excluídos aqueles com comorbidades graves ou condições

que podiam comprometer a condução do estudo, como cardiopatias graves, insuficiência hepática ou insuficiência renal crônica. Além disso, cães que apresentaram imunossupressão significativa, seja por doenças pré-existentes ou pelo uso contínuo de medicamentos imunossupressores, foram excluídos. Por fim, fêmeas gestantes ou lactantes também foram excluídas, visto que essas condições podem interferir nos resultados.

4.5 Local da pesquisa

O estudo foi realizado no Hospital Veterinário do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU) campus ponte estaiada, São Paulo, SP, utilizando pacientes caninos com câncer e em tratamento quimioterápico.

A efetividade do protocolo proposto foi avaliada por meio da anamnese de bem-estar e de exames laboratoriais. Os animais foram monitorados no dia inicial do tratamento com Va (D0), após 15 dias (D15) e após 30 dias (D30), com o objetivo de identificar quaisquer alterações relacionadas à melhora clínica ou mudança em seu bem-estar geral.

4.6 Tratamento

Os nove (9) pacientes caninos receberam o tratamento com VaQr 5LM por via oral, na dose de cinco gotas da solução, administradas duas vezes ao dia. O medicamento homeopático foi fornecido gratuitamente aos tutores por até três meses após o término do estudo, nos casos em que foi observado melhora clínica e o tutor demonstrou interesse em continuar o tratamento. O tratamento convencional com quimioterapia foi realizado por via intravenosa ou oral, utilizando fármacos escolhidos conforme o protocolo definido pelo médico veterinário oncologista responsável por cada caso.

4.7 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi realizado considerando um estudo com três momentos de avaliação (dias 0, 15 e 30), com o mesmo grupo de cães avaliados em todos os momentos (medidas repetidas).

Para realizar o cálculo do tamanho amostral necessário, utilizamos o pacote pwr do *software* R. Esse pacote é uma ferramenta amplamente utilizada na área de estatística para planejar estudos científicos, ajudando a determinar quantos participantes são necessários para detectar efeitos de diferentes magnitudes com confiança. O pwr facilita o cálculo da "potência estatística" do estudo, que é a capacidade de identificar uma diferença real quando ela existe, e considera fatores como o tamanho do efeito esperado, o nível de significância (probabilidade de erro) e o número de grupos ou medidas repetidas. Dessa forma, o pacote ajuda a garantir que o estudo tenha um número adequado de amostras para que os resultados sejam confiáveis, evitando tanto um número insuficiente, que poderia levar a resultados inconclusivos, quanto um número excessivo, que pode ser desnecessário e custoso.

Considerando um efeito de tamanho médio (ou seja, uma diferença moderada entre os momentos), o tamanho do efeito é uma medida estatística que indica a intensidade da diferença observada entre os grupos ou momentos avaliados, sendo essencial para o cálculo do tamanho amostral. Em estudos longitudinais como o presente, que avalia o impacto do tratamento com VaQr 5LM por via oral no bem-estar de cães submetidos à quimioterapia ao longo de três momentos distintos (D0, D15 e D30), o tamanho do efeito ajuda a estimar o quanto essa diferença esperada é relevante do ponto de vista clínico e estatístico. Um efeito pequeno indica uma diferença sutil, exigindo um número maior de animais para detectá-la com confiança, enquanto um efeito grande representa uma diferença clara e evidente, permitindo uma amostra menor.

Tabela 1. Classificação do Tamanho do Efeito (f)

Tamanho do Efeito	Interpretação
0.10	Pequeno (diferença sutil)
0.25	Médio (diferença visível)
0.40 ou mais	Grande (diferença evidente)

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Se o efeito esperado for pequeno, é necessário mais animais para detectar a diferença, se o efeito for grande, menos animais são necessários para comprovar estatisticamente a diferença.

No presente estudo, foi considerado um tamanho do efeito médio (f = 0,25). Isso significa que se espera uma diferença de intensidade moderada no bem-estar dos cães ao longo do tempo. A escolha de um efeito médio é adequada quando se antecipa que o tratamento possa gerar mudanças perceptíveis, mas não extremas, exigindo, portanto, um número amostral suficiente para captar essas variações com precisão estatística e garantir a robustez dos resultados.

Foi considerado um nível de confiança de 95% e um poder estatístico de 80% (o que significa uma chance de 80% de detectar uma diferença real, caso ela exista), estima-se que sejam necessários aproximadamente 53 cães para garantir a confiabilidade dos resultados.

Considerando o tempo reduzido disponível para a realização da pesquisa e a ocorrência de algumas perdas ao longo do acompanhamento, não foi possível atingir o número de pacientes estipulado no cálculo amostral. Infelizmente, alguns animais vieram a óbito antes de completarem os 30 dias de observação, seja em decorrência do estágio avançado da doença, seja por indicação médico-veterinária, diante de sinais evidentes de sofrimento.

4.8 Avaliação clínica

Os pacientes inclusos no estudo, conforme critérios descritos, foram acompanhados quinzenalmente durante um período de 30 dias. Ao longo dessa fase o monitoramento dos animais ocorreu por meio de anamneses aplicadas aos tutores

nos dias D0, D15 e D30. Já os exames complementares de função hepática: fosfatase alcalina (FA) e alanina aminotransferase (ALT) e hemograma completo foram realizados nos dias D0 e D30.

A anamnese teve o intuito de avaliar a qualidade de vida (QV) do paciente, o questionário foi aplicado seguindo as diretrizes de Pawspice adaptada (Villalobos, Kaplan, 2017) (ANEXO 3) considerando:

- Dor e desconforto [o animal parece estar com dor (Q1) e se ele apresenta sinais visíveis de desconforto como gemidos ou movimentos de agitação (Q2)].

- Mobilidade [o animal consegue se movimentar sem dificuldades significativas (Q3), consegue se levantar e se deitar com facilidade (Q4), o animal tem dificuldade para andar ou está mancando (Q5)].

- Apetite e ingestão de água [o animal está comendo a quantidade habitual de comida (Q6), está bebendo água adequadamente (Q7), perdeu peso significativo recentemente (Q8)].

- Higiene e aparência [o animal parece estar com sua pelagem saudável (Q9), apresenta sinais de doença de pele ou outras condições visíveis (Q10), o animal está mantendo um padrão de higiene satisfatório (Q11)].

- Interação e comportamento [o animal está interessado em interagir com pessoas ou outros animais (Q12), mostra sinais de prazer ou engajamento durante atividades que costumava gostar (Q13), teve mudanças significativas no comportamento como agressividade ou isolamento (Q14)].

- Bem-estar geral [o animal parece estar confortável e relaxado na maioria do tempo (Q15), há algum sinal de sofrimento ou angustia que não está sendo controlado (Q16)].

Este questionário gerou um escore de bem-estar, utilizando uma escala de 0 a 10 para avaliação da qualidade de vida, conforme descrito na **Tabela 2**. A pontuação total obtida foi interpretada conforme categorias de gravidade, adaptadas de modelos de avaliação de qualidade de vida empregados na medicina humana e veterinária, permitindo assim uma decisão clínica fundamentada.

Tabela 2. Classificação da qualidade de vida com base na pontuação total obtida no questionário de bem-estar adaptado de Villalobos e Kaplan, 2017.

Pontuação Final Total	Interpretação
0 – 2	Qualidade de vida muito ruim, indicação para considerar eutanásia.
3 – 4	Qualidade de vida ruim, cuidados paliativos intensivos necessários.
5 – 6	Qualidade de vida moderada, ajustes nos tratamentos.
7 – 8	Qualidade de vida boa, manejo de sintomas.
9 – 10	Excelente qualidade de vida.

Fonte: Adaptado de Villalobos e Kaplan, 2017.

Esse *score* foi calculado a partir das respostas dos tutores a um questionário composto por 16 itens relacionados ao comportamento e à qualidade de vida dos cães. Cada item recebeu um peso fixo de 0,625 ponto, resultando em uma pontuação total máxima de 10 pontos (16 × 0,625).

A atribuição dos pontos foi feita com base em uma lógica condizente com o conteúdo de cada pergunta. Para os itens em que a resposta “Sim” indicava um sinal positivo de bem-estar, essa resposta recebeu 0,625 ponto. Quando a resposta “Sim” indicava uma condição negativa, a pontuação era atribuída à resposta “Não”. Respostas que não correspondiam ao critério positivo esperado recebiam pontuação zero. Essa lógica de pontuação foi definida de acordo com a interpretação clínica de cada pergunta, garantindo a coerência na avaliação do bem-estar dos animais.

Ao final do questionário os tutores atribuíram uma nota de 1 a 10 conforme sua percepção geral sobre a qualidade de vida do paciente, sendo 1 indicativo de condição muito ruim e 10 representando excelente qualidade de vida.

Também foram incluídas na análise dos dados os “Critérios de Naranjo modificados para homeopatia” (Lamba *et al*., 2020), ao final do período de observação (D30). Essa ferramenta consiste em uma série de perguntas focadas na avaliação dos desfechos esperados para a prática homeopática, conforme descrito na **Tabela 3**.

A ferramenta: O Inventário de Atribuição Causal (Critérios de Naranjo Modificados para Homeopatia), originalmente adaptado por Rutten e, ao longo dos anos, desenvolvido pelo Grupo de Trabalho de Dados Clínicos da Convenção da

Farmacopeia Homeopática dos Estados Unidos (HPCUS), foi proposto para avaliar a probabilidade de atribuição causal dos resultados clínicos aos medicamentos homeopáticos prescritos em relatos de casos. Em resumo, a aplicação dessa ferramenta permite avaliar a relação causal entre a intervenção homeopática e a melhora clínica observada (Lamba *et al*., 2020; Lamba, 2024; Tayade *et al*., 2024).

A metodologia baseia-se em um questionário estruturado que avalia diferentes aspectos clínicos relacionados ao evento observado, como o tempo entre a administração do medicamento e o surgimento do efeito adverso, a exclusão de causas alternativas (como doenças pré-existentes), a existência de relatos anteriores semelhantes com o mesmo fármaco, o desfecho após a suspensão ou redução da dose, e a resposta à eventual reexposição.

Cada resposta recebe uma pontuação específica e a soma total determina o grau de causalidade. Para interpretação dos escores os valores de 9 a 13 pontos indica uma relação causal definida, entre 5 e 8 pontos sugere uma relação provável, de 1 a 4 pontos indicam uma possibilidade, e 0 pontos aponta para ausência de vínculo causal.

Os Critérios de Naranjo modificados para Homeopatia têm sido utilizados como ferramenta para avaliar a plausibilidade de respostas terapêuticas da homeopatia mesmo em modelos não humanos, sendo adaptados e aplicados em estudos experimentais com diferentes espécies animais, como equinos (Castro, 2024) e cães (Assis, 2021).

Tabela 3. Critérios de Naranjo modificados para Homeopatia – questionário para avaliação de efetividade clínica em relatos de caso (Lamba *et al*., 2020).

Domínios	Sim	Não	Incerto ou não aplicável
1. Houve alguma melhora no sintoma principal ou condição pela qual a homeopatia foi prescrita?	+2	-1	0
2. A melhora clínica ocorreu dentro de um prazo plausível em relação à administração do medicamento?	+1	-2	0
3. Houve alguma agravação inicial dos sintomas?	+1	0	0
4. O efeito abrangeu mais do que o sintoma principal (outros sintomas melhoraram ou mudaram?)	+1	0	0
5. O bem-estar geral melhorou?	+1	0	0
6. (A) Direção da cura: alguns sintomas melhoraram em ordem oposta ao desenvolvimento dos sintomas da doença?	+1	0	0
(B) Direção da cura: pelo menos 2 dos seguintes aspectos se aplicaram à ordem de melhora dos sintomas?	+1	0	0
7. Os sintomas antigos reapareceram temporariamente durante o curso da melhora? (definidos como não-sazonais e não-cíclicos que haviam sido supostamente curados)	+1	0	0
8. Há outras causas além do tratamento homeopático que, com alta probabilidade, possa ter provocado a melhora observada? (considerar o curso da doença, outros tratamentos, outras intervenções clínicas relevantes)	-3	+1	0
9. A melhora clínica foi confirmada com alguma evidência objetiva? (exame laboratorial, observação clínica etc.)	+2	0	0
10. A repetição da dose, se realizada, gerou melhora clínica semelhante?	+1	0	0

Observação: escore máximo + 13, escore mínimo - 6.

Fonte: Lamba *et al*., 2020.

Para a aplicação do questionário (ANEXO 4), foram estabelecidos os seguintes critérios, segundo o protocolo proposto neste estudo:

a) A melhora clínica refere-se à redução da queixa principal do tutor;

b) O prazo plausível de administração foi estabelecido em 30 dias;

c) O bem-estar está relacionado à melhora da queixa principal referida pelo tutor;

d) A direção da cura não se aplica às neoplasias, pois não se refere à cura, mas sim à melhoria do bem-estar.

e) Outras possíveis causas de melhora estão relacionadas a variáveis adicionais avaliadas pelo questionário de qualidade de vida;

f) Evidência objetiva da melhora refere a alguma melhora laboratorial;

g) A repetição da dose não se aplica, uma vez que a administração foi contínua.

4.9 Efeitos adversos e *Endpoint*

A ocorrência de efeitos adversos relacionados ao tratamento homeopático administrado por via oral foi monitorada ao longo de todo o período de tratamento. Casos de agravamento do quadro clínico ou a ocorrência de efeitos adversos que resultassem em risco de morte ou impacto significativo no bem-estar dos animais foram previamente estabelecidos como *endpoint*, sendo estes critérios utilizados para a retirada do paciente do estudo e a suspensão da administração do tratamento homeopático.

Embora não existam evidências robustas de que as preparações ultradiluídas de Va causem reações indesejadas, estudos indicam que os possíveis efeitos adversos associados à homeopatia são geralmente leves e transitórios, com uma frequência inferior à observada em tratamentos convencionais ou com placebo (Posadzki *et al*., 2012; Stub *et al*., 2022). Dessa forma, eventuais agravamentos do quadro clínico poderiam estar relacionados a síndromes paraneoplásicas ou aos efeitos adversos da quimioterapia, não sendo necessariamente decorrentes do uso do Va.

5.0 Análise estatística

Todas as análises estatísticas realizadas neste estudo foram conduzidas no ambiente R, versão 4.4.2. Para a execução das tarefas de importação, organização, manipulação, visualização e exportação dos dados, foram utilizados os seguintes pacotes: readxl (leitura de arquivos do Excel), dplyr (manipulação de dados), tidyr (organização e transformação de dados), ggplot2 (criação de gráficos estatísticos), viridis (paleta de cores perceptualmente uniforme) e writexl (exportação de dados para arquivos Excel).

Para determinar se houve uma diferença estatisticamente significativa na qualidade de vida dos cães ao longo do tratamento quimioterápico, após associação do uso da ultradiluição de Va, foi realizada uma análise inferencial por meio de testes de hipótese. A variável dependente foi a escala de qualidade de vida, que variava de 1 a 10, sendo preenchida pelos tutores dos cães com base em sua percepção sobre o bem-estar e a qualidade de vida dos animais. A variável independente foi o tempo de tratamento, categorizado em três momentos: D0 (início), D15 e D30 (final do tratamento).

Considerando que se tratava de medidas repetidas sobre os mesmos indivíduos (ou seja, os cães foram avaliados em todos os pontos de tempo), foi escolhido o teste ANOVA de medidas repetidas. Esse teste paramétrico é apropriado para comparar médias em três ou mais condições experimentais quando há dependência entre as amostras, como no caso das avaliações realizadas ao longo do tempo.

Para avaliar se houve diferença significativa na percepção do bem-estar dos cães ao longo do tratamento, foi realizada uma análise utilizando a variável *score*, calculada com base no protocolo Pawspice. Esse *score* é uma medida composta derivada de 16 questões dicotômicas (com respostas “Sim” ou “Não”), sendo atribuída uma pontuação de 0,625 para cada item, conforme critérios previamente definidos (item 4.8). O valor final do *score* variou de 0 a 10, com escores mais altos indicando melhor qualidade de vida.

A variável tratamento, com três níveis (D0, D15 e D30), foi considerada como fator de comparação. Como as avaliações foram realizadas nos mesmos cães em

diferentes momentos, tratou-se de medidas repetidas. No entanto, ao aplicar o teste de normalidade de Shapiro-Wilk aos escores de cada ponto temporal, os resultados indicaram que os dados do tempo D15 não seguiam uma distribuição normal, o que invalidou o pressuposto de normalidade necessário para a aplicação de testes paramétricos, como o ANOVA.

Diante dessa violação dos pressupostos de normalidade, foi adotado o teste de Friedman, uma alternativa não paramétrica ao ANOVA de medidas repetidas. O teste de Friedman é particularmente adequado para comparar três ou mais condições em dados pareados quando estes não seguem uma distribuição normal. Esse teste foi utilizado para determinar se houve diferença significativa nos escores de qualidade de vida dos cães ao longo do tratamento, considerando os diferentes tempos (D0, D15, D30) com base no protocolo Pawspice.

Para investigar possíveis variações nas respostas às questões dicotômicas (questão 1 a questão 16) ao longo do tempo, considerando os três momentos do tratamento (D0, D15 e D30), foi aplicado o teste de Friedman, uma abordagem não paramétrica adequada para dados pareados que não seguem distribuição normal. O teste de Friedman avalia se há mudanças sistemáticas nas respostas ao longo do tempo, utilizando o ranking das respostas dentro de cada sujeito (neste caso, os cães). A análise foi conduzida separadamente para cada uma das 16 questões, gerando estatísticas do tipo qui-quadrado (χ^2) e os respectivos valores de *p* para identificação de diferenças significativas entre os tempos avaliados. Após a atribuição dos ranks para cada resposta dentro de cada animal, os valores foram somados por tempo (D0, D15 e D30) considerando todos os cães participantes. Diferenças consistentes na soma dos ranks entre os diferentes momentos do tratamento indicam a presença de variação sistemática nas respostas ao longo do tempo, o que é refletido no valor da estatística do teste de Friedman.

A análise dos parâmetros laboratoriais foi conduzida por meio do teste exato de McNemar, uma ferramenta estatística apropriada para comparar proporções em dados emparelhados com duas categorias, especialmente em amostras pequenas. Esse teste foi selecionado para avaliar as mudanças nas classificações de parâmetros, entre os momentos D0 (início) e D30 (final do tratamento).

Para essa análise, os valores laboratoriais foram recategorizados em dois grupos: “Normal”, quando dentro dos limites de referência, e “Alterado”, quando classificados como “Baixo” ou “Alto”. Ressalta-se que o paciente 3 foi excluído das análises referentes aos parâmetros ALT e FA, por não ter realizado os exames correspondentes em ambos os momentos avaliados. Em seguida, o teste exato de McNemar foi aplicado a cada parâmetro individualmente, utilizando uma tabela de contingência 2x2.

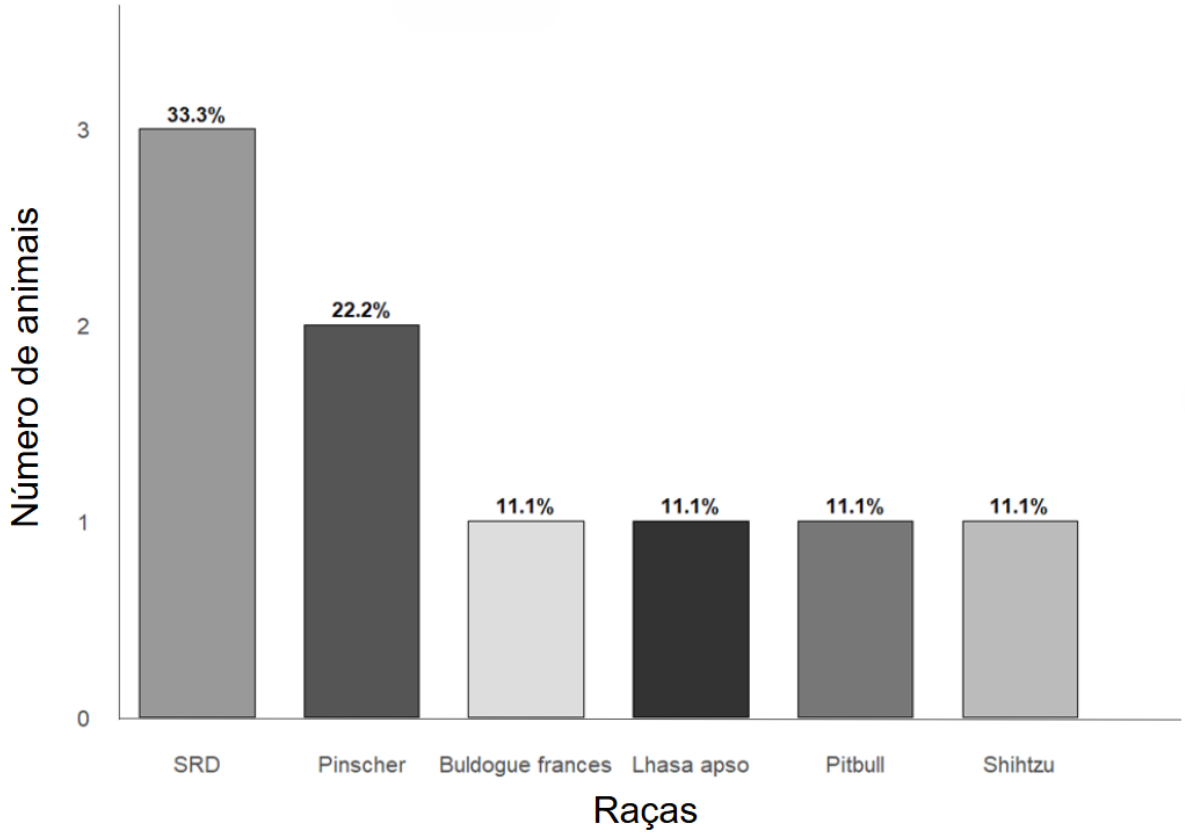
As informações coletadas por meio do questionário de Critérios de Naranjo adaptados para a Homeopatia, juntamente com os escores de claudicação, constituem uma pontuação total que expressa a progressão clínica individual de cada paciente ao longo do período de acompanhamento. Por se tratar de um valor absoluto, não é viável aplicar uma análise estatística comparativa nesse contexto.

5. RESULTADOS

5.1 Características da amostra

O estudo foi composto por uma amostra de nove cães de diferentes raças, a mais frequente foi animais Sem Raça Definida (SRD) com 33,3% (correspondente a 3 cães), seguida pelo Pinscher com dois cães, representando 22,2%. As demais raças, Lhasa Apso, Pitbull, Shihtzu, Buldogue francês foram representadas por um indivíduo cada, correspondendo individualmente a 11,1% do total. Apesar do número reduzido de indivíduos, a variedade de raças indica uma composição heterogênea da amostra (Figura 1).

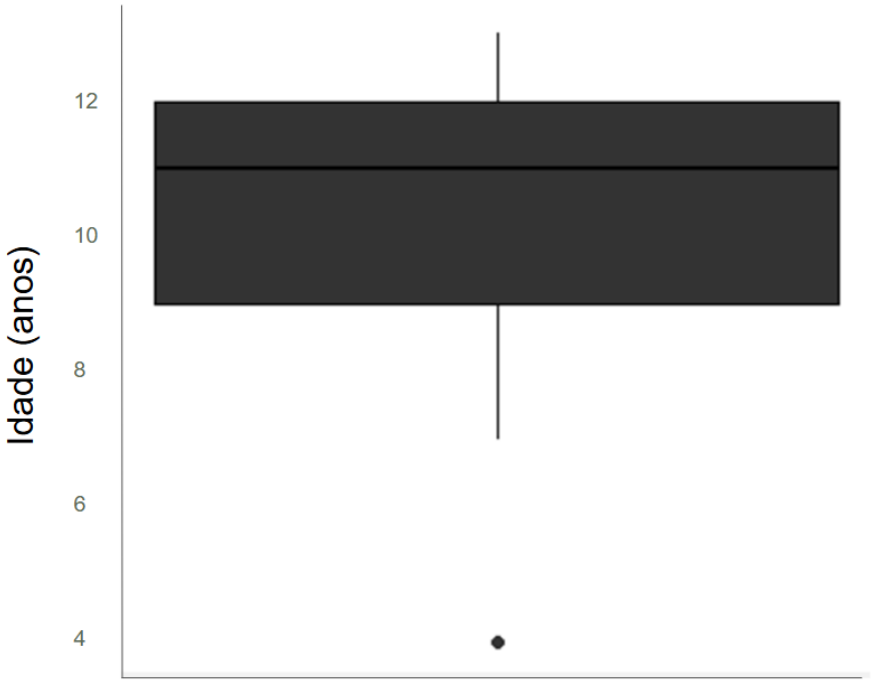
Figura 1. Distribuição das raças dos cães participantes do estudo. Número de animais e respectivos percentuais por raça dos cães incluídos no estudo: SRD (n=3), Pinscher (n=2), Lhasa Apso (n=1), Pitbull (n=1), Shihtzu (n=1), Buldogue (n=1)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

A Figura 2 representa a distribuição da idade dos cães participantes do estudo. Nota-se que a mediana da idade é de aproximadamente 11 anos. A faixa interquartil concentra-se entre 9 e 12 anos, o que demonstra uma baixa variabilidade entre os valores centrais. Há ainda a presença de um valor atípico de 4 anos, representando um cão significativamente mais jovem em comparação aos demais. Esses dados sugerem que a amostra é composta predominantemente por cães idosos.

Figura 2. Distribuição da idade dos cães participantes do estudo. Idade em anos dos cães incluídos no estudo (n=9). A barra central marca a mediana (~11 anos); a caixa evidencia baixa dispersão nos valores centrais (9–12 anos); o ponto em 4 anos indica um outlier, correspondente a um cão mais jovem que os demais.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Em relação aos tipos neoplásicos presentes nos cães incluídos no estudo, estão: hemangiossarcoma esplênico (Paciente 1), mastocitoma cutâneo grau II/de alto grau em dois cães (Pacientes 2 e 3), melanoma oral (Paciente 4), linfoma multicêntrico (Paciente 5 e 9), carcinoma retal infiltrativo (Paciente 6), osteossarcoma (Paciente 7) e carcinoma de células escamosas oral (Paciente 8). Todos os animais encontravam-se em protocolo de quimioterapia, utilizando diferentes agentes quimioterápicos, alguns (Pacientes 1, 3, 4, 6, 7 e 8) já haviam sido submetidos à intervenção cirúrgica para excisão da neoplasia considerada primária.

5.2 Avaliação do bem-estar pelos tutores

Na escala de bem-estar geral, avaliado pelo tutor, a análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas não revelou diferenças estatisticamente significativas nos escores de bem-estar dos cães entre os três momentos avaliados (D0, D15 e D30) [$F(2,16) = 0,482$, $p = 0,626$] (Tabela 4).

O número de graus de liberdade para o efeito de tratamento foi 2, enquanto os resíduos apresentaram 16 graus de liberdade. A soma dos quadrados atribuída ao tratamento foi de 0,703, com média quadrática de 0,3515, em contraste com os resíduos, cuja soma dos quadrados foi de 11,657 e média quadrática de 0,7286. Esses valores indicam que a maior parte da variação nos escores de bem-estar não pode ser explicada pelo tempo, mas sim por fatores individuais ou variações aleatórias. Adicionalmente, os testes t pareados com correção de Bonferroni para comparações múltiplas não indicaram diferenças significativas entre os pares de tempo avaliados ($p > 0,99$ para todas as comparações). Esses resultados sugerem que, dentro do período analisado, não houve alterações significativas nos escores de bem-estar atribuídas ao tratamento.

Tabela 4. Análise de Variância (ANOVA) com Medidas Repetidas: Avaliação Longitudinal dos *scores* de bem-estar em cães ao longo do tratamento.

Efeito	Df	Soma dos Quadrados	Média Quadrática	F	p-valor
Tratamento	2	0.703	0.3515	0.482	0.626
Resíduos (tratamento)	12	11.657	0.7286		

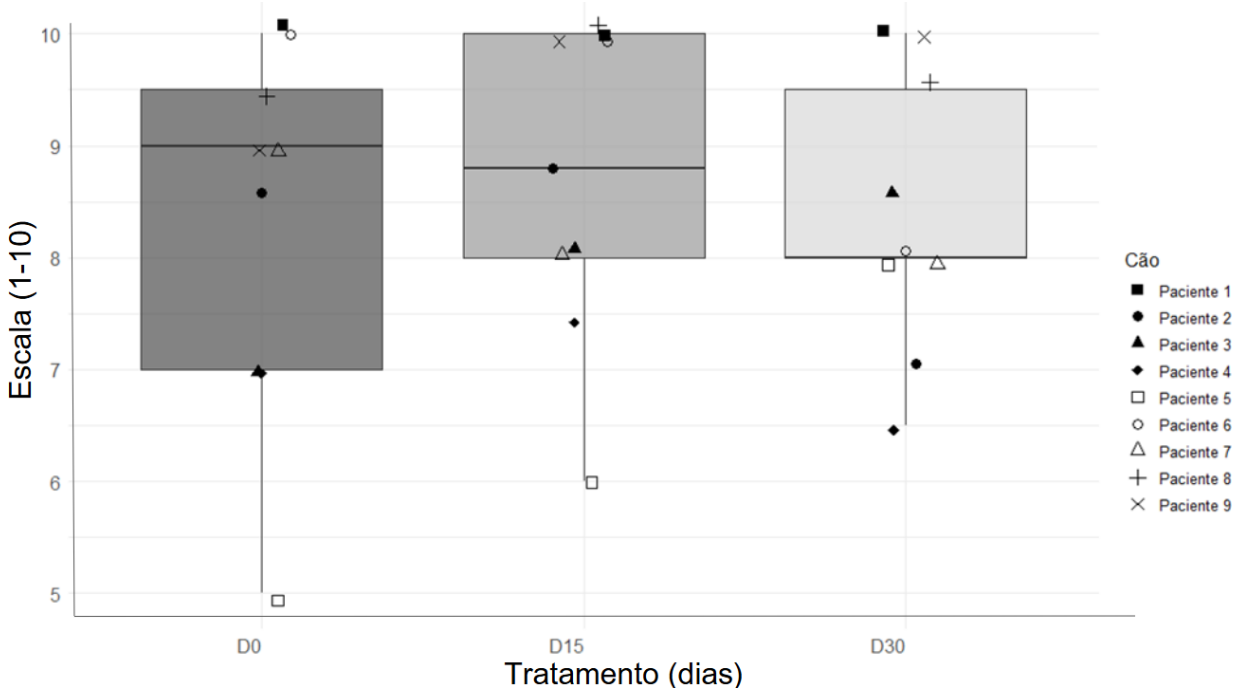
Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

A análise de variância de medidas repetidas revelou que o efeito do tempo (tratamento: D0, D15, D30) não foi estatisticamente significativo. O número de graus de liberdade (Df) para o tratamento foi 2, considerando os três momentos avaliados ($3 - 1 = 2$), enquanto os resíduos associados ao erro dentro dos cães somaram 16. A soma dos quadrados (Sum Sq) atribuída ao tratamento foi de 0,703, indicando que a variação nos *scores* de bem-estar atribuída ao tempo foi mínima. Em contrapartida, os resíduos apresentaram uma soma de quadrados de 11,657, revelando que a maior parte da variação nos dados não é explicada pelo tempo, mas sim por fatores individuais ou erro experimental. A média quadrática (Mean Sq) foi de 0,3515 para o tratamento e 0,7286 para os resíduos.

A razão entre essas variâncias, expressa pelo valor de F, foi de 0,482, indicando que o modelo não consegue explicar adequadamente a variação nos dados. O p-valor correspondente ($p = 0,626$) confirma que não houve diferença estatisticamente significativa nos *scores* dos cães ao longo dos três momentos

analisados. Adicionalmente, os testes t pareados com correção de Bonferroni para comparações múltiplas não indicaram diferenças significativas entre os pares de tempo (p > 0,99 para todas as comparações), reforçando a ausência de alterações significativas atribuídas ao tratamento durante o período avaliado (Figura 3).

Figura 3. Percepção dos tutores da qualidade de vida dos cães após tratamento com Viscum album 5LM. Avaliação da qualidade de vida dos cães realizada pelos tutores no início (D0) ou após de 15 (D15) ou 30 (D30) dias do tratamento com *Viscum album* 5LM por via oral. Scores atribuídos de 1-10.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

5.3 *Score* de *Pawspice*

No *score* de *Pawspice*, o teste de Friedman foi utilizado para avaliar diferenças nos escores de bem-estar dos cães ao longo dos três momentos do tratamento (D0, D15 e D30), levando em consideração a natureza pareada das observações (medidas repetidas para o mesmo indivíduo). O resultado revelou um valor de qui-quadrado de Friedman igual a 9,07 com 2 graus de liberdade, sendo o valor de p correspondente igual a 0,0107. Esse resultado indica uma diferença estatisticamente significativa entre pelo menos dois dos momentos avaliados (p < 0,05), sugerindo que os *scores* de bem-estar dos cães variaram ao longo do tempo durante o tratamento.

Para avaliar diferenças nos escores ao longo dos tempos (D0, D15 e D30), inicialmente foi realizado realizamos o teste de Friedman para medidas repetidas, adequado para dados não paramétricos. O teste de Friedman indicou uma diferença estatisticamente significativa entre os tempos ($p < 0,05$), sugerindo que pelo menos um dos tempos difere dos demais.

Para identificar especificamente quais tempos apresentam diferenças, realizamos análises post hoc utilizando o teste de Wilcoxon signed-rank pareado entre cada par de tempos (D0 vs D15, D0 vs D30 e D15 vs D30). Considerando múltiplas comparações, aplicamos correções para controle do erro tipo I (falso positivo). Os resultados brutos dos testes pareados, obtidos nas comparações pareadas dos escores de bem-estar entre os diferentes momentos do tratamento (D0, D15 e D30), utilizando o teste de Wilcoxon, assim como ajuste/correção dos valores-p pelo método de Bonferroni, de natureza mais conservadora, ou pelo método Holm que é menos rigoroso e mantém o controle do erro tipo I estão apresentados na Tabela 5:

Tabela 5. Avaliação de bem-estar dos cães após tratamento com *Viscum album* 5LM conforme questionário *Pawspice*. Valores de p obtidos nas comparações pareadas dos escores de bem-estar entre os momentos do tratamento (D0, D15 e D30), por meio do teste de Wilcoxon. Apresentam-se os valores brutos e os ajustados pelos métodos de Bonferroni e Holm para controle do erro tipo I (falso positivo).

Comparação	Valor-p bruto Wilcoxon	Valor-p ajustado Bonferroni	Valor-p ajustado Holm
D0 vs D15	0,0218	0,0653	0,0653
D0 vs D30	0,1047	0,3141	0,2094
D15 vs D30	1,0000	1,0000	1,0000

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

O teste global de Friedman indicou diferença estatisticamente significativa entre os tempos avaliados, sugerindo que ao menos um dos momentos apresenta alterações nos escores. Entretanto, a análise post hoc, realizada por meio do teste de Wilcoxon pareado com ajuste de múltiplas comparações pelo método de Holm, evidenciou que a maior diferença ocorre entre os tempos D0 e D15, com um valor de p ajustado aproximado de 0,065.

Embora esse resultado indique uma tendência à significância, ele não alcança o limiar clássico de 0,05, e, portanto, não deve ser considerado estatisticamente

significativo. As comparações entre D0 e D30 e entre D15 e D30 não mostraram diferenças significativas. Essa discrepância entre o teste global e os testes post hoc é esperada, visto que o teste de Friedman avalia a hipótese geral de diferenças entre os grupos, enquanto os testes pareados são mais específicos e, devido às correções para múltiplas comparações, apresentam critérios mais rigorosos para declarar significância.

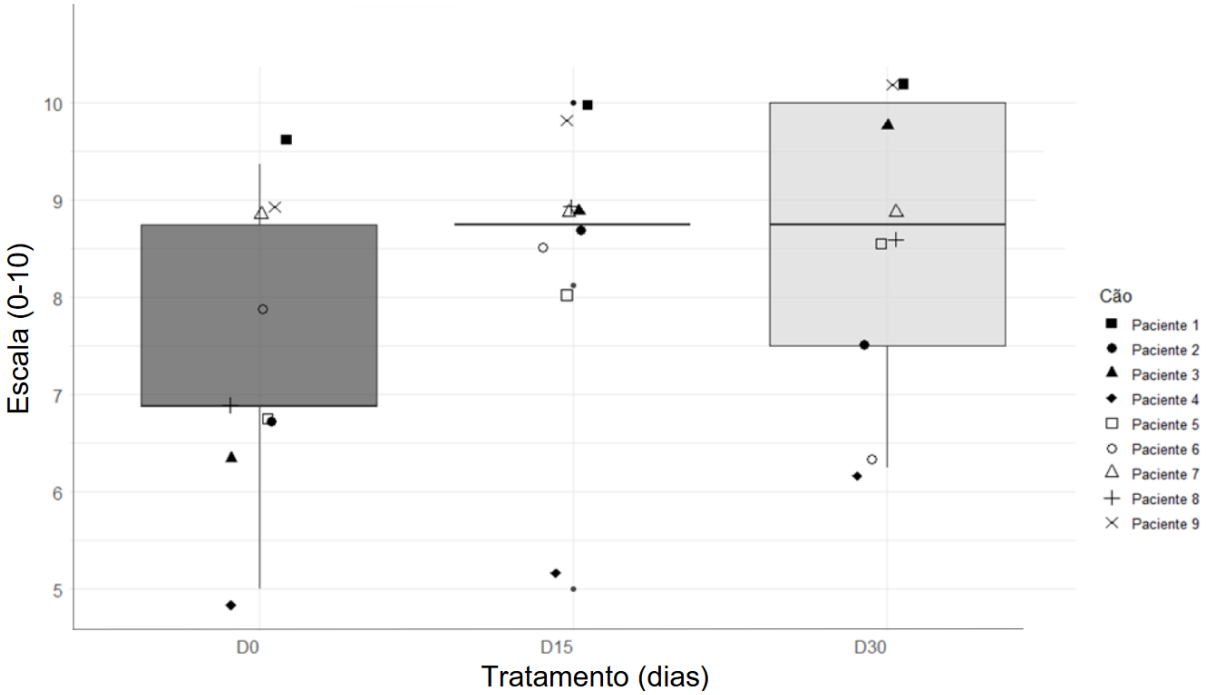
Assim, os resultados sugerem que a intervenção ou condição estudada promove alterações mais evidentes entre o tempo inicial (D0) e o primeiro acompanhamento (D15), com tendência à estabilização no momento posterior (D30). Recomenda-se cautela na interpretação desses achados e, se possível, a ampliação da amostra para aumentar o poder estatístico e a precisão das conclusões.

Uma observação importante: Quando realizamos múltiplos testes estatísticos simultaneamente, como nos comparativos post hoc entre vários pares de grupos, o uso dos valores-p brutos (não ajustados) aumenta a probabilidade de cometer erros do tipo I, ou seja, rejeitar a hipótese nula indevidamente, encontrando diferenças “significativas” que na verdade são fruto do acaso. Esse fenômeno é conhecido como problema do erro acumulado ou inflacionado.

Para controlar essa taxa de falsos positivos, aplicamos métodos de correção dos valores-p, como o ajuste de Bonferroni ou o método de Holm. Esses ajustes tornam os critérios para significância mais rigorosos, diminuindo a chance de identificar uma diferença como estatisticamente significativa apenas por sorte, garantindo maior confiabilidade nos resultados.

Portanto, o valor-p ajustado é o que deve ser considerado para inferência correta quando há múltiplas comparações, evitando conclusões errôneas que poderiam comprometer a interpretação do estudo.

Figura 4. Avaliação da qualidade de vida dos cães pela escala de *Pawspice* ao longo do tratamento com Viscum album 5LM por via oral. Avaliação da qualidade de vida dos cães no início (D0) ou após de 15 (D15) ou 30 (D30) dias do tratamento com *Viscum album* 5LM por via oral. Scores atribuídos de 0-10 considerando o questionário *pawspice*.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

5.4 Distribuição das respostas ao questionário

A tabela 8 mostra a distribuição das respostas (Sim/Não) às perguntas Q1 a Q16 em três tempos distintos: D0 (início), D15 e D30, com a frequência absoluta, o total de respondentes por pergunta e o percentual relativo de cada resposta.

De maneira geral, observa-se que:

A maioria das perguntas apresentou estabilidade nas respostas ao longo do tempo, com variações percentuais modestas entre os três momentos. Isso sugere que, para grande parte dos aspectos avaliados, não houve mudanças clínicas ou percepções marcantes relatadas pelos tutores dos cães participantes.

Para algumas perguntas (como Q6, Q8, Q9 e Q14), há tendência de aumento na frequência de respostas “Não” ao longo do tempo, o que pode indicar melhora em

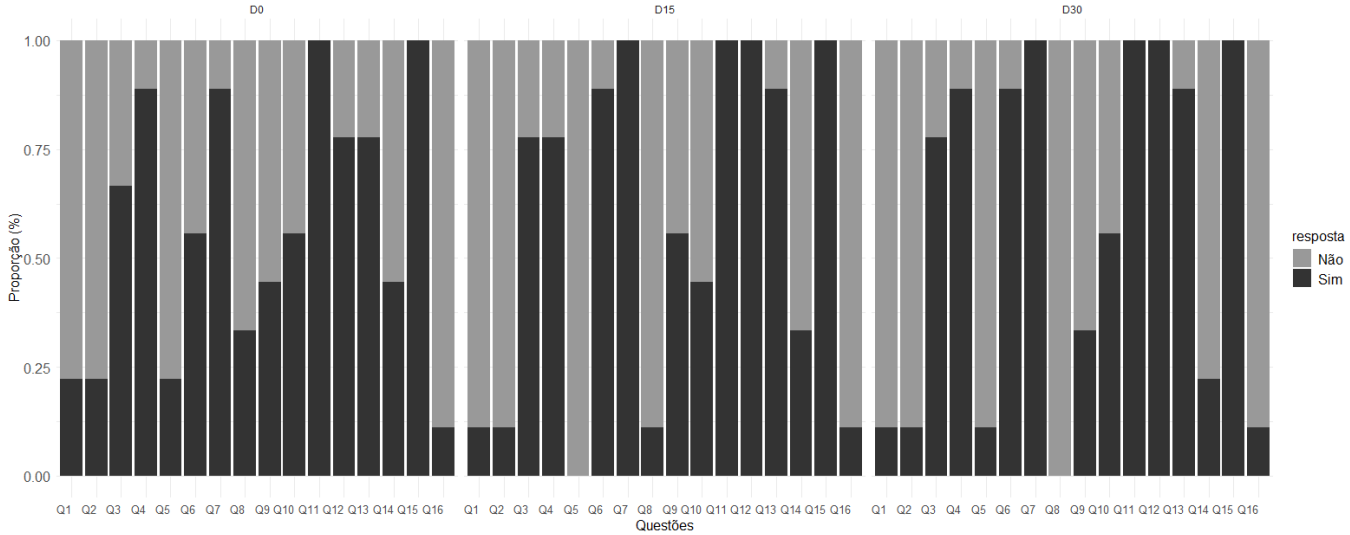
alguns sintomas ou condições relatadas inicialmente. Por exemplo, na Q8, a resposta "Não" passou de 26% em D0 para 39% em D30.

Já perguntas como Q13 e Q2 apresentaram padrões estáveis e semelhantes, com proporções de respostas “Sim” aumentando ligeiramente no início (D15), mas sem mudanças acentuadas até o D30.

Algumas questões, como Q11 e Q15, permaneceram completamente estáveis, com 100% das respostas “Sim” em todos os tempos — indicando que esses itens avaliam aspectos persistentes ou pouco sensíveis à intervenção ou ao tempo de observação.

A pergunta Q12 em D0, a maior parte das respostas foram "Sim" (26,3%), e essa proporção aumentou com o tempo, com 36,8% em D15 e D30.

Figura 5. Análises de respostas favoráveis na escala *Pawspice* para determinar melhora. Proporção de respostas “Sim” e “Não” para cada uma das 16 questões da escala de *Pawspice* ao longo dos três momentos do tratamento (D0, D15 e D30) que indiquem melhora de sintomas ou condições indesejáveis relatadas no início do tratamento com *Viscum album* 5LM por via oral.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Tabela 6. Frequência e a porcentagem de respostas "Sim" e "Não" para as questões dicotômicas do questionário de *Pawspice.*

Questão	Resposta	Tratamento	Frequência	Total	Porcentagem
Q1	Não	D0	7	23	30,43
		D15	8	23	34,78
		D30	8	23	34,78
	Sim	D0	2	4	50,00
		D15	1	4	25,00
		D30	1	4	25,00
Q2	Não	D0	7	23	30,43
		D15	8	23	34,78
		D30	8	23	34,78
	Sim	D0	2	4	50,00
		D15	1	4	25,00
		D30	1	4	25,00
Q3	Não	D0	3	7	42,86
		D15	2	7	28,57
		D30	2	7	28,57
	Sim	D0	6	20	30,00
		D15	7	20	30,00
		D30	7	20	35,00
Q4	Não	D0	3	7	42,86
		D15	2	7	28,57
		D30	2	7	28,57
	Sim	D0	6	20	30,00
		D15	7	20	35,00
		D30	7	20	35,00
Q5	Não	D0	7	24	29,17
		D15	9	24	37,50
		D30	8	24	33,33
	Sim	D0	2	3	66,67
		D30	1	3	33,33
Q6	Não	D0	4	6	66,67
		D15	1	6	16,67
		D30	1	6	16,67
	Sim	D0	5	21	23,81
		D15	8	21	38,10
		D30	8	21	38,10
Q7	Não	D0	1	1	100,00
	Sim	D0	8	26	30,77
		D15	9	26	34,62
		D30	9	26	34,62
Q8	Não	D0	6	23	26,09
		D15	8	23	34,78
		D30	9	23	39,13
	Sim	D0	3	2	75,00
		D15	1	2	25,00
Q9	Não	D0	5	15	33,33
		D15	4	15	26,67
		D30	6	15	40,00
	Sim	D0	4	12	33,33
		D15	5	12	41,67

		D30	3	12	25,00
Q10	Não	D0	4	13	30,77
		D15	5	13	38,46
		D30	4	13	30,77
	Sim	D0	5	14	35,71
		D15	4	14	28,57
		D30	5	14	35,71
Q11	Sim	D0	9	27	33,33
		D15	9	27	33,33
		D30	9	27	33,33
Q12	Não	D0	2	2	100,00
	Sim	D0	7	25	28,00
		D15	9	25	36,00
		D30	9	25	36,00
Q13	Não	D0	2	4	50,00
		D15	1	4	25,00
		D30	1	4	25,00
	Sim	D0	7	23	30,43
		D15	8	23	34,78
		D30	8	23	34,78
Q14	Não	D0	5	18	27,78
		D15	6	18	33,33
		D30	7	18	38,89
	Sim	D0	4	9	44,44
		D15	3	9	33,33
		D30	2	9	22,22
Q15	Sim	D0	9	27	33,33
		D15	9	27	33,33
		D30	9	27	33,33
Q16	Não	D0	8	24	33,33
		D15	8	24	33,33
		D30	8	24	33,33
	Sim	D0	1	3	33,33
		D15	1	3	33,33
		D30	1	3	33,33

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

O teste de Friedman foi aplicado individualmente às 16 questões dicotômicas do questionário, considerando os três momentos de avaliação (D0, D15 e D30) para os mesmos cães. Os resultados indicaram que nenhuma das questões apresentou diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo ($p > 0,05$).

Os valores da estatística qui-quadrado variaram de 0,67 a 4,00, com p-valores entre 0,13 e 0,72, todos acima do nível de significância adotado ($p < 0,05$). Esses resultados sugerem que, de forma geral, as respostas dos tutores permaneceram estáveis durante o período de tratamento.

Vale destacar que três questões (Q11, Q15 e Q16) não puderam ser analisadas, pois não houve variação nas respostas entre os tempos avaliados, o que inviabiliza o cálculo do teste de Friedman e resulta em valores não numéricos (NaN) para a estatística e o p-valor dessas variáveis.

Tabela 7. Resultados do Teste de Friedman para as Questões Dicotômicas do questionário de *Pawspice.*

Questão	Estatística χ^2	*p*-valor	Interpretação
Q1	2.00	0.368	Não significativo
Q2	2.00	0.368	Não significativo
Q3	2.00	0.368	Não significativo
Q4	2.00	0.368	Não significativo
Q5	2.00	0.368	Não significativo
Q6	4.50	0.105	Não significativo
Q7	2.00	0.368	Não significativo
Q8	4.66	0.096	Não significativo
Q9	3.00	0.223	Não significativo
Q10	1.00	0.607	Não significativo
Q11	—	—	Sem variação
Q12	4.00	0.135	Não significativo
Q13	0.67	0.717	Não significativo
Q14	3.00	0.223	Não significativo
Q15	—	—	Sem variação
Q16	—	—	Sem variação

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

5.5 Parâmetros laboratoriais

A Tabela 8 apresenta os resultados da comparação entre os tempos D0 e D30 para diversos parâmetros hematológicos e bioquímicos, categorizados como “Alterado” ou “Normal”, com seus respectivos valores de p obtidos pelo teste de

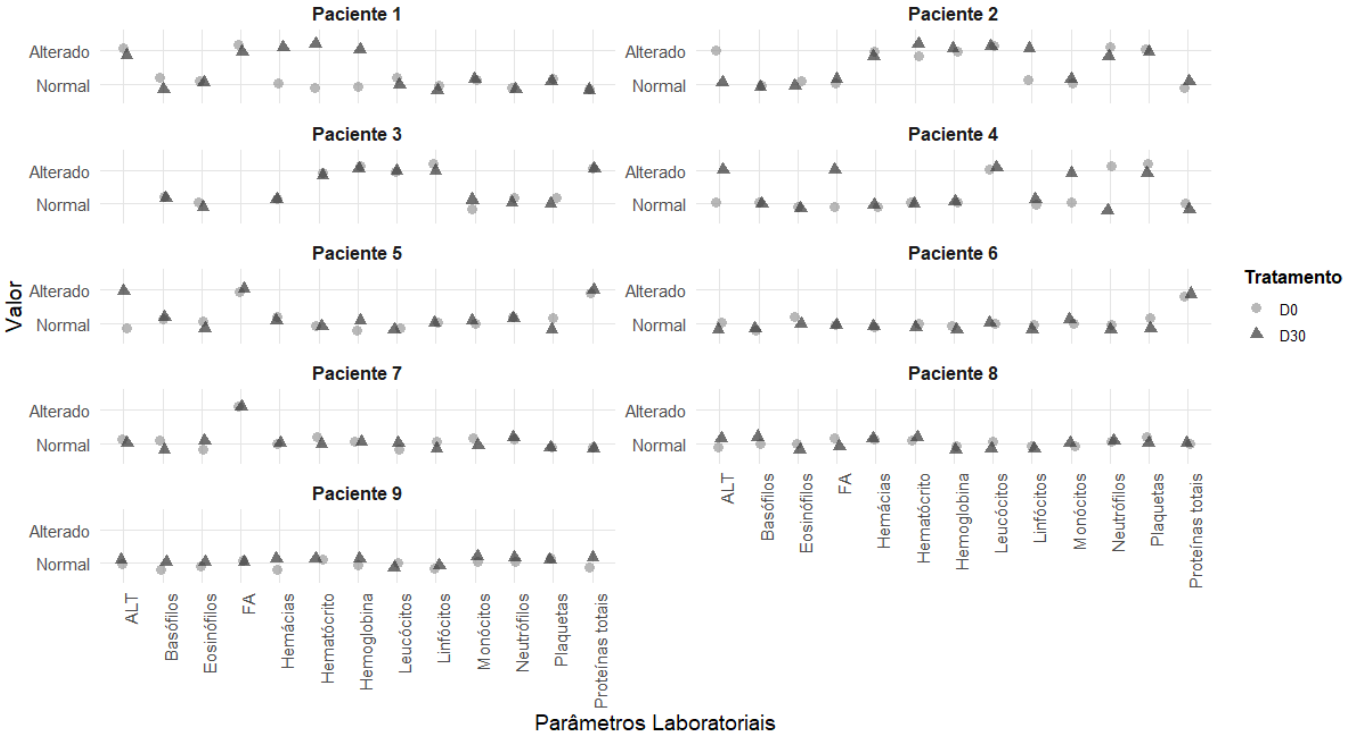
McNemar. Esse teste avalia mudanças de classificação dentro dos mesmos indivíduos ao longo do tempo.

De modo geral, nenhum dos parâmetros apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois momentos avaliados, com exceção dos monócitos, que apresentaram p = 0,026. No entanto, essa diferença resultou da alteração de apenas um indivíduo, o que limita a relevância clínica desse achado e indica que pode se tratar de flutuação biológica ou erro de medida, conforme discutido anteriormente.

Outros parâmetros, como neutrófilos (p = 0,077) e hemácias (p = 0,1138), apresentaram valores de p próximos ao limiar de significância, sugerindo uma possível tendência à alteração, mas sem atingir significância estatística. Demais variáveis, como Hemoglobina, Hematócrito, Plaquetas, ALT, FA, entre outras, mantiveram proporções semelhantes entre os dois tempos, com valores de p geralmente superiores a 0,3 ou 0,5, indicando estabilidade.

Os parâmetros eosinófilos e basófilos apresentaram ausência de variação (todos os indivíduos mantiveram a mesma classificação nos dois tempos), inviabilizando o cálculo do p-valor e, portanto, não sendo possível aplicar o teste de McNemar nesses casos.

Figura 6. Comparação dos parâmetros laboratoriais dos cães no início (D0) e após 30 dias (D30) de tratamento com *Viscum album* 5LM via oral. Avaliaram-se marcadores de lesão hepática (ALT e FA), índices hematológicos (hemoglobina, hematócrito, hemácias, plaquetas, leucócitos e suas subpopulações: monócitos, linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e proteína total, classificados como “normal” ou “alterado” em cada momento (D0 e D30).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Tabela 8. Resultados do Teste de McNemar para os parâmetros laboratoriais

Parâmetro	Tratamento	Alterado	Normal	P-Valor
Hemácias	Alterado (D0)	1	8	0.1138
	Normal (D30)	2	7	
Hemoglobina	Alterado (D0)	2	7	0.3427
	Normal (D30)	3	6	
Hematócrito	Alterado (D0)	2	7	0.3427
	Normal (D30)	3	6	
Proteínas totais	Alterado (D0)	3	6	0.5049
	Normal (D30)	3	6	
Leucócitos	Alterado (D0)	3	6	0.5049
	Normal (D30)	3	6	
Neutrófilos	Alterado (D0)	2	7	0.077
	Normal (D30)	1	8	
Linfócitos	Alterado (D0)	1	8	0.1138

	Normal (D30)	2	7	
Monócitos	Alterado (D0)	0	9	0.026
	Normal (D30)	1	8	
Eosinófilos	Alterado (D0)	0	9	-
	Normal (D30)	0	9	
Basófilos	Alterado (D0)	9	0	-
	Normal (D30)	9	0	
Plaquetas	Alterado (D0)	2	7	0.1824
	Normal (D30)	2	7	
ALT	Alterado (D0)	2	6	0.5049
	Normal (D30)	3	5	
FA	Alterado (D0)	3	5	1
	Normal (D30)	4	4	

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

No caso do teste exato de McNemar aplicado a tabelas de contingência 2x2, a presença de células com menos de 5 observações pode ter implicações no poder estatístico e na precisão dos resultados, mesmo que esse teste seja especificamente recomendado para amostras pequenas. Embora o teste exato seja mais adequado em comparação ao teste de McNemar padrão (que utiliza a distribuição qui-quadrado), ele ainda depende da distribuição binomial para calcular as probabilidades exatas das mudanças de classificação entre os tempos (D0 e D30). Quando há células com poucos dados, especialmente quando o número de observações em algumas categorias é zero, o teste pode resultar em p-valores imprecisos, com o risco de aumentar o erro tipo I (falsos positivos) ou erro tipo II (falsos negativos), tornando difícil interpretar a significância estatística de maneira confiável. Além disso, em casos extremos, a tabela pode não ser adequada para a realização do teste, como nas situações em que as contagens são nulas (0 observações) em algumas células, o que invalida o cálculo do p-valor.

Embora o teste de McNemar tenha indicado diferença estatisticamente significativa entre os tempos D0 e D30 para o parâmetro Monócitos (p = 0,027), é importante destacar que essa diferença se deve à mudança de classificação em apenas um indivíduo (de normal para alterado). Do ponto de vista clínico, esse resultado deve ser interpretado com cautela, pois variações isoladas podem refletir

flutuações biológicas normais, erros de medida ou outros fatores não relacionados à intervenção. Assim, embora estatisticamente significativa, a relevância clínica desse achado é limitada. Recomenda-se a ampliação do tamanho amostral em futuras análises para que conclusões mais robustas possam ser alcançadas em relação aos parâmetros laboratoriais.

5.6 Critérios de Naranjo modificados para homeopatia

A análise baseada nos Critérios de Naranjo modificados para Homeopatia indicou que seis cães (Paciente 1, 3, 5, 6, 8 e 9) apresentaram uma relação provável entre o tratamento e a ocorrência de efeitos adversos, com pontuações variando de 5 a 8. Em contrapartida, três cães (Paciente 2, 4 e 7) obtiveram pontuações negativas, sendo classificados como sem relação causal com o tratamento. Nenhum animal atingiu a pontuação necessária para a classificação como “Certa” (≥9), o que é comum em estudos clínicos que não envolvem reexposição ou métodos de confirmação adicionais.

Esse resultado sugere que existe uma tendência de associação moderada entre o uso do tratamento e possíveis efeitos benéficos em mais da metade dos cães analisados, merecendo atenção clínica e monitoramento contínuo.

Tabela 11. Avaliação dos efeitos benéficos do uso de *Viscum album* 5LM por via oral. Análises da melhora dos efeitos adversos associados ao câncer e/ou do tratamento quimioterápico após uso do *Viscum album* 5LM, conforme os Critérios de Naranjo modificados para homeopatia em nove (9) cães acompanhados pelo período de 30 dias.

Cão	Tipo neoplásico	Quimioterápico	Pontuação Total	Classificação
Paciente 1	Hemangiossarcoma esplênico	Doxorrubicina	-1	Sem relação
Paciente 2	Mastocitoma cutâneo alto grau	Vimblastina	8	Provável
Paciente 3	Mastocitoma cutâneo alto grau	Vimblastina	6	Provável
Paciente 4	Melanoma oral	Carboplatina	6	Provável
Paciente 5	Linfoma multicêntrico	Vincristina	-1	Sem relação
Paciente 6	Carcinoma retal infiltrativo	Carboplatina	-2	Sem relação
Paciente 7	Osteossarcoma	Carboplatina	5	Provável
Paciente 8	Carcinoma de células escamosas oral	Doxorrubicina	6	Provável
Paciente 9	Linfoma multicêntrico	Vincristina	5	Provável

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

6. DISCUSSÃO

O *Viscum album* L. (Va), também conhecido como mistletoe, tem sido amplamente utilizado como recurso terapêutico complementar no tratamento de pacientes oncológicos, tanto na medicina humana quanto na veterinária (Thronicke *et al*., 2022; Shin *et al*., 2023). Entretanto, a maioria dos medicamentos disponíveis no mercado à base de Va, são preparados a partir de extratos aquosos da planta, resultando em ultradiluições também aquosas. Em contrapartida, as investigações envolvendo extratos hidroalcoólicos ainda são limitadas, e há uma escassez ainda maior de pesquisas dedicadas às formulações em doses ultradiluídas.

Com o objetivo de investigar os efeitos biológicos de extratos hidroalcoólicos de Va obtidos de plantas coletadas em diferentes espécies de árvores hospedeiras, durante as estações de verão e inverno na Suíça, Holandino e colaboradores realizaram estudos que evidenciaram o potencial antitumoral desses extratos em diversas linhagens celulares (Holandino *et al*., 2020; Melo *et al*., 2022; Rocha *et al*.,

2022; Jäger *et al*., 2021; Melo *et al*., 2023). Apesar dos achados promissores, os efeitos de formulações ultradiluídas derivadas desses extratos ainda não foram explorados.

Diante da escassez de estudos envolvendo o uso de Va em preparações ultradiluídas no contexto da oncologia veterinária, pesquisas recentes conduzidas pelo grupo de Onco-Homeopatia da Universidade Paulista (UNIP) vêm contribuindo significativamente para essa lacuna. Em experimentos *in vivo* utilizando células de melanoma murino B16F10, foi observado que animais tratados por via oral com ultradiluições da tintura mãe de Va, preparada a partir de extratos hidroalcoólicos de plantas coletadas da árvore hospedeira *Quercus robur* no verão suíço, nas potências Va 12X e Va 5LM, apresentaram menos sinais de dor e sofrimento, além de melhora evidente na disposição e no estado geral (Silva, 2023). Esses resultados levantam a hipótese de que essas ultradiluições podem melhorar o bem-estar e a qualidade de vida dos pacientes oncológicos. Além disso, os achados obtidos nesta pesquisa corroboram a escolha da potência Va 5LM para a prática clínica, uma vez que ela demonstrou ser eficaz em melhorar o estado geral dos animais, sem causar efeitos adversos, reforçando seu uso seguro no tratamento de outros animais.

Apesar dos resultados promissores do estudo conduzido com camundongos portadores de melanoma (Silva, 2023), a escolha da potência 5LM no presente estudo foi aplicada a cães com diferentes tipos de neoplasias. Isso levanta a hipótese de que outras potências, como aquelas utilizadas em casas decimais (D, DH ou X) ou centesimais (C ou CH), empregadas em diversos trabalhos da literatura, também possam oferecer benefícios clínicos a depender do perfil do paciente. Atualmente, a principal empresa que fornece o Va no Brasil, a Injectcenter®, disponibiliza predominantemente as potências D e CH para administração injetável (Injectcenter, 2025). Esse fator influencia diretamente a maior quantidade de publicações relacionadas a essas ultradiluições e à via de administração. Diante disso, é evidente a necessidade de novos estudos que comparem os efeitos das diferentes ultradiluições do Va em distintos tipos de neoplasias, a fim de identificar quais potências são mais adequadas para cada situação clínica específica.

Ainda no contexto de novos estudos, a via de administração oral do Va permanece pouco explorada na literatura cientifica. Essa abordagem apresenta

vantagens práticas, como a maior facilidade de administração e aceitação pelos pacientes. Pode também proporcionar maior receptividade dos tutores e conforto aos animais, que frequentemente têm dificuldade com aplicações subcutâneas repetidas, além de facilitar o acompanhamento terapêutico (Calazans *et al*., 2013). Em contrapartida, a maioria dos estudos existentes se concentra na via subcutânea, com ênfase na remissão tumoral e no aumento da taxa de sobrevida (Valle e Carvalho, 2021; Barros *et al*., 2024). No entanto, devido à limitação temporal da pesquisa atual, não foi possível avaliar alterações no tempo de sobrevida.

A maioria dos estudos que descrevem a melhora na qualidade de vida de animais submetidos ao tratamento com Va é composta por relatos de caso, os quais apresentam limitações metodológicas e não oferecem suporte estatístico robusto para generalizações (Lopes *et al*., 2021; Da Silva *et al*., 2024). Até o momento, não há trabalhos com delineamento experimental e tamanho amostral suficiente que comprovem, com significância estatística, a eficácia do Va na melhora de parâmetros de bem-estar.

Agravando esse cenário, diversos estudos associam o uso do Va a outras intervenções paliativas, o que dificulta a identificação da real contribuição do Va para os efeitos observados (Lopes *et al*., 2017; Valle *et al*., 2020; Silva *et al*., 2024). Deste modo, o presente estudo é pioneiro ao empregar exclusivamente a administração oral de Va na potência 5LM, em um amostra mais representativa.

No presente estudo, os resultados obtidos por meio do *score* do questionário *Pawspice* indicam uma tendência de diferença entre os tempos de avaliação, embora os resultados não tenham alcançado significância estatística pelo critério convencional ($p < 0,05$). Apesar dessa tendência, do ponto de vista estatístico, nenhuma das respostas individuais do questionário apresentou um indicativo claro de mudança que se destacasse de forma consistente entre os pacientes. As variações observadas foram relativas a cada caso, refletindo as características heterogêneas da amostra, como diferenças nas origens celulares dos tumores, tipos de sintomas clínicos e protocolos quimioterápicos adotados, os quais foram individualizados para cada paciente, inclusive quanto à frequência das sessões.

Embora o questionário *Pawspice* não tenha demonstrado diferença estatisticamente significativa nas respostas obtidas, foi possível observar mudanças

clinicamente positivas em diversos aspectos relatados pelos tutores. Entre elas: melhora na locomoção (2 pacientes), redução do desconforto (1 paciente), estabilização da perda de peso, confirmada por pesagem (2 pacientes), melhora do apetite (3 pacientes), aumento da ingestão hídrica (1 paciente), redução na queda de pelos (1 paciente), melhora na disposição (1 paciente), maior interesse em brincar (2 pacientes), maior interação com pessoas (2 pacientes) e melhora no comportamento de isolamento (2 pacientes).

Resultados semelhantes têm sido frequentemente relatados por outros autores, como redução do desconforto, melhora do apetite, aumento da ingestão hídrica, maior disposição, melhora no temperamento, maior interesse por brincar (Biegel *et al*., 2017; Valle; Carvalho, 2021; Prado; Frediani, 2022; Valle; Carvalho, 2022; Silva *et al*., 2024). Os achados que indicam melhora no desconforto e na mobilidade podem estar relacionados às propriedades anti-inflamatórias atribuídas ao Va (Pinheiro *et al*., 2024).

Além dessas variáveis, o perfil dos pacientes também pode ter influenciado os resultados observados. A amostra foi composta por nove cães de diferentes raças, sendo as mais frequentes SRD (3 cães) seguido por Pinscher (2 cães). As demais raças, Lhasa Apso, Pitbull, Shih-tzu e Buldogue francês, foram representadas por um cão cada, refletindo a heterogeneidade da amostra. A idade variou entre 4 e 13 anos, com mediana de aproximadamente 11 anos, indicando predominância de animais senis. Esses dados estão alinhados com estudos que demonstram maior incidência de neoplasias em cães idosos e de pequeno porte, com destaque para raças como SRD, Poodle, American Pitbull e Pinscher (Santos *et al*., 2020). De forma semelhante, Berto (2015) observou que cães geriátricos apresentaram maior prevalência de neoplasias malignas, com média de idade de 11,22 anos.

Poucos estudos disponíveis na literatura realizam o detalhamento de exames laboratoriais para monitoramento clínico dos pacientes em tratamento com Va. No entanto, Valle *et al*. (2021) demonstraram que a administração intravenosa de Va na potência D3 não promoveu alterações nos parâmetros hematológicos em cães saudáveis, sugerindo ausência de efeitos tóxicos.

Por sua vez, Valle *et al*. (2020) relataram ausência de alterações bioquímicas relevantes e observaram uma melhora na contagem de leucócitos em cão com câncer.

Contudo, esse último achado não pode ser diretamente atribuído ao Va, uma vez que o animal também foi submetido a outras intervenções paliativas, o que dificulta a associação causal. No presente estudo, os parâmetros hematológicos e bioquímicos avaliados: hemácias, hemoglobina, hematócrito, proteínas totais, leucócitos totais, plaquetas, ALT e FA, não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois momentos avaliados (D0 e D30), com exceção dos monócitos ($p = 0,026$), cuja variação se deve à alteração isolada de um único indivíduo, o que limita sua relevância clínica.

A aplicação dos Critérios de Naranjo modificados para Homeopatia (Lamba *et al*., 2020) possibilitou a avaliação da plausibilidade de uma relação causal entre a administração de Va e a ocorrência de efeitos benéficos nos animais analisados. Dos nove cães avaliados, seis apresentaram pontuação compatível com uma relação classificada como "provável". Por outro lado, três cães obtiveram pontuações negativas, sendo considerados como "sem relação causal" com o tratamento.

A hipótese para a divergência nas pontuações pode estar relacionada às condições clínicas pré-existentes desses três animais. Um dos três cães com pontuação negativa, já apresentava metástase pulmonar no início do acompanhamento, enquanto os outros dois mantiveram sinais clínicos que se agravaram ao longo do tempo, como dor crônica e dermatite. Esses fatores comprometem o bem-estar geral e podem ter mascarado ou interferido nos efeitos observados do tratamento.

A interpretação desses resultados também pode ser relacionada ao princípio da similitude, base da prática homeopática. Esse princípio estabelece que uma substância capaz de provocar sintomas em um indivíduo saudável pode, quando administrada em doses diluídas e dinamizadas, estimular o organismo a restabelecer seu equilíbrio (Teixeira, 2021). Os seis cães que obtiveram pontuação "provável" indicam compatibilidade entre o medicamento e seu quadro clínico, enquanto os três que não responderam possivelmente não apresentavam sintomas semelhantes àqueles que fundamentam a escolha do Va, o que pode ter comprometido a resposta terapêutica.

Esses achados sugerem que, embora o Va possa apresentar potencial para melhora clínica em alguns casos, seus efeitos não são uniformes entre os pacientes

e parecem ser limitados em situações de maior comprometimento sistêmico ou em estágios mais avançados da doença. Tais resultados reforçam a necessidade de individualização terapêutica e de monitoramento contínuo, além de indicarem que o uso de Va deve ser avaliado com cautela em pacientes com prognóstico mais reservado ou com múltiplas comorbidades.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo indica que o *Viscum album* na potência 5LM, administrado por via oral, apresenta potencial como adjuvante terapêutico no cuidado de cães oncológicos, promovendo melhora no estado geral e no bem-estar clínico de parte dos pacientes, especialmente no que diz respeito ao apetite e ingestão hídrica, interação, comportamento e mobilidade. Embora os efeitos observados não tenham alcançado significância estatística convencional, houve uma tendência positiva nos escores de qualidade de vida, especialmente de acordo com a escala *Pawspice*, reforçada pelos resultados obtidos com os Critérios de Naranjo modificados para Homeopatia.

A ausência de resposta em alguns animais, em especial aqueles em estágios mais avançados ou com sintomas menos compatíveis com a patogenesia do medicamento, ressalta a importância da individualização terapêutica para uso de ultradiluições. Além disso, a estabilidade dos parâmetros hematológicos e bioquímicos ao longo do tratamento sugere que o uso do Va é seguro, mesmo em pacientes clinicamente debilitados.

Este trabalho se destaca pelo caráter pioneiro no uso da via oral de um extrato hidroalcoólico de *Viscum album* na potência 5LM em oncologia veterinária. Apesar de limitações, como o curto tempo de seguimento e a heterogeneidade da amostra, os achados apresentados contribuem com evidências preliminares sobre a eficácia e segurança do tratamento e apontam caminhos para futuras pesquisas clínicas controladas, com maior rigor metodológico e tempo de acompanhamento ampliado.

REFERÊNCIAS

ASSIS, L. C. de. Utilização de medicamento homeopático Cantharis 6cH como terapia adjuvante para cistite bacteriana canina recorrente: série de casos. 2021. 84 f. Dissertação (Mestrado em Patologia Ambiental e Experimental) – Universidade Paulista, São Paulo, 2021.

BICKY, T.; MAHENDRAKER, N.; RAMPHUL, K. Mechanisms of autoimmune-mediated paraneoplastic syndromes. Frontiers in Immunology, v. 16, p. 1608934, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1608934

BAGOT, J. L.; LEGRAND, A.; THEUNISSEN, I. Use of homeopathy in integrative oncology in Strasbourg, France: multi-center cross-sectional descriptive study of patients undergoing cancer treatment. *Homeopathy*, Stuttgart, v. 110, n. 3, p. 168–173, ago. 2021.

BAIONI, E. et al. Estimating canine cancer incidence: findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy. *BMC Veterinary Research*, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 203, 2017.

BARROS, C. A. F. et al. Maxilectomia caudal para ressecção de tumor ósseo multilobular em um cão. *Caderno Pedagógico*, Curitiba, v. 21, n. 7, p. 1–11, 2024. DOI: https://doi.org/10.54033/cadpedv21n7-146.

BERTO, B. P. Estudo multicêntrico de neoplasias orais em cães: frequência, classificação e aspectos clínico-patológicos. 2015. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental e Comparada) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo. Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10137/tde-04092015-104621/pt-br.php.

BIEGEL, U. et al. Postsurgical adjuvant treatment with mistletoe extract (Viscum album ssp. album) in canine mammary tumors. *Complementary Medicine Research*, [S.l.], v. 24, n. 6, p. 349–357, 2017.

BIEGEL, U. et al. Viscum album L., a therapeutic option for neoplastic diseases in companion animals? A systematic review. *Complementary Medicine Research*, [S.l.], v. 29, n. 6, p. 465–482, 2022.

BONAMIN, L. V.; **CARVALHO, A. C.**; **WAISSE, S.** Viscum album (L.) in experimental animal tumors: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, [S.l.], v. 13, n. 6, p. 2723–2740, 2017.

BONAMIN, L. V. et al. Two cases reports comparing histopathological features of canine transmissible venereal tumor after treatment with decimal potencies of Viscum album and Vincristin. *International Journal of High Dilution Research*, [S.l.], v. 14, n. 2, 2015.

BONATO, C. M. (cord). Homeopatia Simples: alternativa para agricultura familiar. Marechal Candido Rondon: Gráfica Escala, 4. ed. 50 p. 2014. Disponível em: https://pt.scribd.com/document/400657123/Cartilha-Homeopatia-VersaoDiagramada-2014. Acesso em: 03 maio 2025.

CÃES & GATOS. *Homeopatia no tratamento de câncer em pets: estudo mostra sucesso em 95% dos casos*. 17 mar. 2025. Disponível em: https://caesegatos.com.br/homeopatia-no-tratamento-de-cancer-em-pets-estudo-mostra-sucesso-em-95-dos-casos/. Acesso em: 28 mai. 2025

CALAZANS, S. G.; et al. Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos: uma revisão das opções de tratamento por via oral. *Revista Clínica Veterinária*, 2013. Disponível em:https://www.revistaclinicaveterinaria.com.br/noticias/especialidades/oncologia/quimioterapia-antineoplasica-em-caes-e-gatos-uma-revisao-das-opcoes-de-tratamento-por-via-oral.

CARVALHO, A. C. de. Atividade anti-neoplásica de Viscum album (L) em tumores experimentais: Revisão crítica e estudo experimental em tumor de Ehrlich. 2015. Tese (Doutorado) – Universidade Paulista, São Paulo, 2015.

CARVALHO, A. C. de.; **PORTO, E.**; **BONAMIN, L. V.** Canine neurofibrosarcoma treatment with Viscum album in serial dilutions. *International Journal of High Dilution Research*, [S.l.], v. 12, n. 44, p. 106, 2013.

CASTRO, Mário Domingues. Controle da osteoartrite crônica em equídeos por associação de medicamentos homeopáticos e fitoterápicos: série de casos. 2024. 90 f. Dissertação (Mestrado em Patologia Ambiental e Experimental) – Universidade Paulista, São Paulo, 2024.

CHRISTENHUSZ, M. J. M.; FAY, M. F.; CHASE, M. W. *Plants of the World: an illustrated encyclopedia of vascular plants*. Richmond: Kew Publishing; Chicago: University of Chicago Press, 2017. 816 p.

COSTA, L. C. R. da. Síndromes paraneoplásicas em cães e gatos. Revista Multidisciplinar em Saúde, [S.l.], v. 2, n. 3, p. 68, 2021. DOI: 10.51161/rems/1887. Disponível em: https://editoraime.com.br/revistas/rems/article/view/1887. Acesso em: 05 fev. 2025.

DELEBINSKI, C. I. et al. A natural combination extract of Viscum album L. containing both triterpene acids and lectins is highly effective against AML in vivo. *PLoS One*, [S.l.], v. 10, n. 8, p. e0133892, 2015.

DHEIN, E. S. et al. Incidence rates of the most common canine tumors based on data from the Swiss Canine Cancer Registry (2008 to 2020). *PLoS One*, [S.l.], v. 19, n. 4, p. e0302231, 2024.

FERREIRA, M. G. P. A.; DE NARDI, A. B. Manual prático de quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. São Paulo: MedVet, 2021. 240 p. ISBN 978-65-87442-00-6.

GUSTAFSON, L. D. A.; PAGE, R. L. Cancer chemotherapy. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. (ed.). **Small animal clinical oncology**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013. p. 515–525.

HOLANDINO, C. L. B.; et al. Viscum album in homeopathy: a review of the current literature. **Revista de Homeopatia**, São Paulo, v. 83, n. 2, p. 27-39, 2020.

HOLANDINO, C.; et al. Mechanical versus manual succussion: a comparative study of the physical-chemical behavior of ultradiluted and dynamized solutions. **International Journal of High Dilution Research**, v. 6, n. 19, p. 31-32, 2022. DOI: 10.51910/ijhdr.v6i19.46.

HORTA, R. S.; et al. Outcome of adjuvant chemotherapy with lomustine, vinblastine and chlorambucil on management of canine mast cell tumour of high to intermediate risk. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 6, p. 1426–1434, 2017. DOI: 10.1590/1678-4162-9382. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abmvz/a/TsdGvgKc3qq3GVZCC55Jjgc/. Acesso em: 19 fev. 2025.

INJECTCENTER. *Produtos homeopáticos*. Disponível em: https://www.injectcenter.com.br. Acesso em: 1 jun. 2025.

INOUE, M.; et al. A current life table and causes of death for insured dogs in Japan. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 120, n. 2, p. 210-218, 2015.

JÄGER, T.; et al. S. Metabolomics by UHPLC-Q-TOF reveals host tree-dependent phytochemical variation in Viscum album L. Plants (Basel), v. 10, n. 8, p. 1726, 20 ago. 2021. DOI: 10.3390/plants10081726.

KIEFER, C. et al. Feline sarcoid in a 1-year-old domestic short-haired cat caused by bovine papillomavirus type 14 in Switzerland. **Schweizer Archiv für Tierheilkunde**, v. 159, n. 9, p. 487-491, 2017.

LAMBA, C. D. et al. Evaluation of the Modified Naranjo Criteria for Assessing Causal Attribution of Clinical Outcome to Homeopathic Intervention as Presented in Case Reports. **Homeopathy**, v. 109, n. 4, p. 191-197, 2020.

LAMBA, P. Palmoplantar keratoderma treated with individualized homoeopathic medicine: a case report. **Alternatives Therapies in Health and Medicine**, v. 30, n. 8, p. 60-64, 2024.

LEFEBVRE, G. N. F.; BONAMIN, L. V.; DE OLIVEIRA, C. M. Tratamento de tumor venéreo transmissível (TVT) canino utilizando Viscum álbum em associação à quimioterapia. **Clínica Veterinária**, v. 12, n. 70, p. 78-86, 2007.

LONDON, C. A.; THAMM, D. H. Mast cell tumors. In: **WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L.** (ed.). *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 2013. cap. 20, p. 335–355.

LOPES, D. F. et al. Reduction of liver mass in *Canis familiaris*, with the use of *Viscum album* in serial dilutions. *Cam World Congress*, 2017.

LOPES, D. F.; et al. An unconventional approach in the treatment of canine peritoneal mesothelioma with ultra-diluted *Viscum album*: Case report. *Changes*, v. 1, n. 21x6, p. 0, 2021.

LUCENA, L. C. J. de. et al. Tratamento integrativo homeopático e farmacopuntura com Viscum album em carcinoma mamário canino: Relato de caso. *Pubvet*, [S.l.], v. 15, p. 181, 2021.

MATHEW, D. G. et al. Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, v. 14, n. 2, p. 41-74, July/Dec. 2010. DOI: https://doi.org/10.4103/0973-029X.72499.

MCMILLAN, K. M.; BIELBY, J.; WILLIAMS, C. L.; UPJOHN, M. M.; CASEY, R. A.; CHRISTLEY, R. M. Longevity of companion dog breeds: those at risk from early death. **Scientific Reports**, v. 8, p. 1-11, 2024.

MELO, M. N. O. et al. Viscum album mother tinctures: Harvest conditions and host trees influence the plant metabolome and the glycolytic pathway of breast cancer cells. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 1027931, 2022. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1027931.

MELO, M. N. O.; et al. A scoping review of genus Viscum: biological and chemical aspects of alcoholic extracts. **Plants** (Basel), v. 12, n. 9, p. 1811, 28 abr. 2023. DOI: 10.3390/plants12091811.

MELO, R. G. A. S. de. et al. Associação do tratamento alopático e homeopático em mastocitoma cutâneo em cão: relato de caso / *Association of allopathic and homeopathic treatment in cutaneous mastocytoma in a dog: case report*. *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, [S.l.], v. 6, n. 1, p. 80-88, 2023.

NARDI, A. B. de.; FILHO, N. P. R.; VIÉRA, R. B. Quimioterapia antineoplásica. In: **DALECK, C. R.; NARDI, A. B.** (Orgs.). *Oncologia em cães e gatos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 333–378.

NICOLETTI, M. The Antioxidant Activity of Mistletoes (Viscum album and Other Species). *Plants*, Basel, v. 12, n. 14, p. 2707, 20 jul. 2023.

PARRA, P. C.; PIROLA, J. C.; VARZIM, F. L. S. B. Alterações hematológicas na síndrome paraneoplásica em caninos e felinos: uma revisão de literatura. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, v. 22, 31 jan. 2024.

PEREIRA, M. S. Uso de quimioterapia e eletroquimioterapia no controle de melanoma oral amelanótico canino – relato de caso. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, [S. l.], v. 2, n. 3, p. 101, 2021. DOI: 10.51161/rems/1922. Disponível em: https://editoraime.com.br/revistas/rems/article/view/1922. Acesso em: 03 fev. 2025.

PINELLO, K.; et al. Vet-ICD-O-Canine-1, a system for coding canine neoplasms based on the human ICD-O-3.2. *Cancers*, v. 14, n. 6, p. 1529, 2022.

PINHEIRO, L. A. S.; et al. Eficácia do *Viscum album* no tratamento em animais: uma revisão sistemática. Revista Observatório de la Economía Latinoamericana, Curitiba, v. 22, n. 9, p. 1–15, 2024.

POSADZKI, P.; ALTMAN, D. G.; ERNST, E. Adverse effects of homeopathy: A systematic review of published case reports and case series. *International Journal of Clinical Practice*, v. 66, n. 12, p. 1178–1188, 2012.

PRADO, L. M. de A.; FREDIANI, D. F. L. Ciências veterinárias: conduta científica e ética 2. Utilização do *Viscum album* homeopático no tratamento de carcinoma tubular grau I: relato de caso. São Paulo: Editora Atena, 2022. 207 p.

RAFALKO, J. M.; et al. Age at cancer diagnosis by breed, weight, sex, and cancer type in a cohort of more than 3,000 dogs: determining the optimal age to initiate cancer screening in canine patients. *PLoS One*, v. 18, n. 2, p. e0280795, 2023.

RAJENDRAN, E. S. Nanomaterial characterisation of diluted Platina and alcohol control samples. *Homeopathy*, v. 112, n. 3, p. 144–151, 2023.

ROCHA, J. G. Possíveis aplicações para medicamentos homeopáticos na medicina veterinária. Porto Alegre: UFRGS, 2019.

ROCHA, M. S.; et al. Pluronic® F127 thermoresponsive Viscum album hydrogel: physicochemical features and cellular in vitro evaluation. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 12, p. 2775, 12 dez. 2022. DOI: 10.3390/pharmaceutics14122775.

SÁ, F.; SANTOS, R. Homeopatia: histórico e fundamentos. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 60–78, 2014. DOI: 10.31072/rcf.v5i1.206.

SANTOS, A. P. Homeopatia na oncologia experimental: revisão sistemática. São Paulo: Universidade Paulista, 2018.

SANTOS, C. M. dos; et al. Perfil epidemiológico de cães diagnosticados com neoplasias em clínica veterinária na cidade de São Luís – MA. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 2, p. e5210211613, 2020. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10496

SCHÖTTERL, Sonja et al. Viscumins functionally modulate cell motility-associated gene expression. **International Journal of Oncology**, v. 50, n. 2, p. 684-696, 2017.

SCHWARTZ, S. M.; et al. Lifetime prevalence of malignant and benign tumours in companion dogs: cross-sectional analysis of Dog Aging Project baseline survey. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 20, n. 4, p. 797–804, 2022.

SHIN, J.; YIM, E.; KANG, C. M. Viscum album, as alternative and bridge to palliative chemotherapy in recurrent gallbladder cancer following laparoscopic radical cholecystectomy: a case report. **Korean Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 2, p. 88-92, dez. 2023. DOI: 10.14216/kjco.23016.

SIEWERT, J. M.; et al. Individualized chemotherapy drug dose escalation in dogs with multicentric lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 37, n. 6, p. 2402–2409, 2023. DOI: 10.1111/jvim.16875. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37787577/. Acesso em: 19 fev. 2025.

SILVA, A. S. L. da. et al. Integrative therapy in infiltrative lipoma with Viscum album and associations: Case report, 2024.

SILVA, T. C. da. Estudo dos efeitos in vivo de preparações homeopáticas de Viscum album no modelo de melanoma murino. 2023. Tese (Doutorado em Patologia Ambiental e Experimental) – Universidade Paulista, São Paulo, 2023.

SIMON, B. T.; STEAGALL, P. V. The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 40, n. 4, p. 315–326, 2017.

SOOMRO, Zaid; YOUSSEF, Michael; YUST-KATZ, Shlomit; JALALI, Ali; PATEL, Akash J.; MANDEL, Jacob. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. Journal of Thoracic Disease, v. 12, n. 10, p. 6253–6263, out. 2020. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.88.

STUB, T.; et al. Adverse events of homeopathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Explore*, v. 18, n. 1, p. 30–39, 2022.

TAYADE, K. R.; MAHAJAN, P. S.; SANGTANI, R. Evidence-based study of enlarged adenoid treated with homoeopathic medicine: a case report. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, v. 30, n. 5, p. 58–61, 2024.

TEIXEIRA, M. Z. Homeopatia: princípios, fundamentos e aplicações clínicas. São Paulo: Edusp, 2021.

THRONICKE, A.; SCHAD, F.; DEBUS, M.; GRABOWSKI, J.; SOLDNER, G. Viscum album L. therapy in oncology: an update on current evidence. **Complementary Medicine Research**, v. 29, n. 4, p. 362-368, 2022. DOI: 10.1159/000524184.

ULLMAN, D. Exploring possible mechanisms of hormesis and homeopathy in the light of nanopharmacology and ultra-high dilutions. *Dose-Response*, v. 19, n. 2, p. 15593258211022983, 2021.

UPADHYAY, R. P. Earliest medicines evolved from dangerous environmental stressors to support life on a hostile earth: a nanoparticle and water-based evolutionary theory. *Water*, v. 11, p. 55–77, 2020.

VALLE, A. C. V.; CARVALHO, A. C. Homeopathic *Viscum album* on the treatment of squamous cell carcinoma lesion in a dog (*Canis familiaris*) – case report. *Integrative Journal of Veterinary Biosciences*, v. 5, p. 1–3, 2021.

VALLE, A. C. V.; CARVALHO, A. C. de. Integrative oncology using the *Viscum album* therapy improves quality of life in a dog diagnosed with oral fibrosarcoma – case report. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 3, p. 17732–17754, 2022.

VALLE, A. C. V.; et al. Use of *Viscum album* in the integrative treatment of cholangiocarcinoma in a dog (*Canis familiaris*) – case report. *Advances in Complementary & Alternative Medicine*, v. 5, n. 4, p. 476–481, 2020.

VALLE, A. C. V.; et al. Avaliação da segurança da aplicação intravenosa e subcutânea do *Viscum album* homeopático D3 em cães saudáveis. *Revista Brasileira de Homeopatia*, São Paulo, v. 84, n. 2, p. 45–52, ago. 2021.

VETERINARY COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP. Veterinary Cooperative Oncology Group – Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 19, n. 4, p. 534–547, 2021. DOI: 10.1111/vco.12677. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vco.12677. Acesso em: 21 fev. 2025.

VILLALOBOS, A.; KAPLAN, L. *Canine and Feline Geriatric Oncology: Honoring the Human-Animal Bond*. 2. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2017.

VON BODUNGEN, U.; et al. Kombinierte Anwendung von Strahlentherapie und adjuvanter Therapie mit einem Mistelextrakt (*Viscum album L.*) zur Behandlung des oralen malignen Melanoms beim Hund: eine retrospektive Studie. *Complementary Medicine Research*, v. 24, n. 6, p. 358–363, 2017.

ANEXOS:

ANEXO 1 – Aprovação do CEUA.

FMU
COMPLEXO EDUCACIONAL

Faculdades Metropolitanas Unidas

Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "AVALIAÇÃO DO USO DE Viscum album HOMEOPÁTICO COMO ADJUVANTE À QUIMIOTERAPIA EM CÃES COM CÂNCER", protocolada sob o CEUA nº 9298270424 (ID 000269), sob a responsabilidade de **Giovanna Taccani Damiani** *e equipe; Elizabeth Cristina Perez Hurtado* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdades Metropolitanas Unidas (CEUA/FMU) na reunião de 20/05/2024.

We certify that the proposal "EVALUATION OF THE USE OF HOMEOPATHIC Viscum album AS AN ADJUVANT TO CHEMOTHERAPY IN DOGS WITH CANCER", utilizing 32 Dogs (males or females), protocol number CEUA 9298270424 (ID 000269), under the responsibility of **Giovanna Taccani Damiani** *and team; Elizabeth Cristina Perez Hurtado* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the United Metropolitan Colleges (CEUA/FMU) in the meeting of 05/20/2024.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 06/2024 a 06/2025 Área: Medicina Veterinária

Origem:	Animais de proprietários						
Espécie:	Cães	sexo:	Machos ou Fêmeas	idade:	1 a 156 meses	N:	32
Linhagem:	Qualquer			Peso:	1 a 80 kg		

Local do experimento: A pesquisa será realiza com os pacientes oncológicos caninos de melanoma oral e mastocitoma cutâneo do Hospital Veterinário FMU. Caso outras clínicas aceitem a parceria do projeto, será inclusa na pesquisa após a assinatura do termo de consentimento e autorização prévia do tutor.

São Paulo, 20 de maio de 2024

Profa. Dra. Rosely Bianca dos Santos Kuroda
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdades Metropolitanas Unidas

Profa. Dra. Vanessa Aparecida Feijó de Souza
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdades Metropolitanas Unidas

Rua Ministro Nelson Hungria, 541, Campus Ponte Estaiada - Morumbi, CEP 05690-050 - São Paulo/SP - tel: 55 (11) 3758-3339 ramal 3513
Horário de atendimento: 2ª a 6ª das 8 às 16h : e-mail: ceuafmu@fmu.br
CEUA N 9298270424

ANEXO 2 – Formulário de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Senhor (Sra.) está sendo convidado (a) a autorizar a participação de seu animal na pesquisa intitulada: "AVALIAÇÃO DO USO DE Viscum album (VaQr) 5LM COMO ADJUVANTE À QUIMIOTERAPIA EM CÃES COM CÂNCER – SÉRIE DE CASOS", a que se refere um projeto de Mestrado da pesquisadora Médica Veterinária Giovanna Taccani Damiani, que irá desenvolver um trabalho de Mestrado, o qual pertence ao Curso de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista do Campus Bacelar.

Inicialmente cumpre esclarecer que todos os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem ao estabelecido pela Lei Federal 11794, de 08 de outubro de 2008 – Lei Arouca bem como aos Princípios Éticos na Experimentação Animal estabelecidos pela Sociedade Brasileira da Ciência em Animais de Laboratório SBCAL/COBEA.

O(s) objetivo(s) deste estudo consiste(m) em avaliar o efeito do *Viscum album* (Va) homeopático na potência de 5LM na ausência e presença de tratamento quimioterápico em cães diagnosticados com melanoma oral ou mastocitoma cutâneo.

Ao final os resultados esperados contribuirão para mostrado os benefícios da homeopatia na melhora da qualidade de vida e sobrevida de pacientes caninos com câncer. Dados preliminares do grupo mostraram em ensaios in vitro de células de melanoma murino B16F10 tratadas com *Viscum álbum* (Va) homeopático nas diluições 12DH, 200CH e 5LM que foi possível reduzir a viabilidade das células neoplásicas, quando comparadas com o grupo celular tratado apenas com o quimioterápico carboplatina. Posteriormente o grupo desenvolveu uma pesquisa com modelo in vivo (camundongos) e o resultado obtido sugere que tratamento com Va na diluição 12DH e 5LM promovem aumento da sobrevida e do peso corporal, bem como uma propensão ao aumento da qualidade de vida dos animais com melanoma, visto que estes apresentaram menores manifestações clínicas quando comparados aos demais grupos de tratamento, principalmente o grupo carboplatina.

Esses dados fornecem suporte para abertura de novas perspectivas para estudos futuros com Va ultradiluído, principalmente na potência 5LM, como promissora terapia complementar para tumores agressivos.

Assim, sua forma de participação consiste em permitir que os pesquisadores forneçam de forma gratuita o homeopático e instruam sobre o seu uso (2x ao dia, via oral), também será realizado o atendimento clínico do paciente de forma mensal para acompanhamento do caso e realização de exames laboratoriais se necessário.

Fica esclarecido, em linguagem clara e acessível, que os possíveis desconfortos e riscos desta pesquisa são: O experimento gera pouco ou nenhum desconforto e estresse ao animal, visto que o homeopático será utilizado de maneira oral, e a avaliações durante as consultas serão mensais. Se necessário o animal terá suporte médico-veterinário durante este estudo, caso ocorram efeitos colaterais ou reações adversas decorrentes única e exclusivamente pela participação na pesquisa.

Quanto aos benefícios esperados os mesmos são: aumento da qualidade de vida do paciente, demonstrado por melhora no desconforto local, sono e apetite, assim como o interesse por brincadeiras. Também os resultados obtidos trarão maior conhecimento do efeito do Va para pacientes caninos oncológicos.

O direito de confidencialidade e privacidade será resguardado e somente os pesquisadores terão conhecimento dos dados do estudo. A divulgação dos resultados, para fins de publicações e apresentações científicas, nacionais e/ou internacionais, será feita de forma a preservar a identidade do proprietário e/ou responsável legal e do animal, mantendo-se assim o anonimato.

No caso de uso de imagem e/ou de voz, fica autorizado, desde já, as respectivas gravações e uso, seja no todo ou em parte dos procedimentos realizados durante esta pesquisa, desde que preservada qualquer forma de identificação do proprietário e/ou responsável legal bem como do animal em si.

Os pesquisadores assumem o compromisso de utilizar, quando necessário, os dados obtidos de prontuários, de questionários aplicados, de resultados de exames, de procedimentos terapêuticos e de eventuais materiais biológicos coletados - todos desde já cedidos pelo proprietário unicamente para fins desta pesquisa.

Os pesquisadores assumem ainda que a pesquisa que a pesquisa apresenta aprovação da CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais (Nº 9298270424).

Caso assim o queira, fica garantida ao Sr. a liberdade da retirada deste consentimento, sem a necessidade de justificativa prévia a qualquer momento, seja antes ou durante a pesquisa; bem como poderá deixar de participar da pesquisa em si, sem qualquer prejuízo à continuidade de eventual tratamento do animal na Instituição decorrente desta pesquisa.

É informado de que não há qualquer valor econômico envolvido, seja a pagar ou receber, pela participação nesta pesquisa. Em caso eventual de dano decorrente da pesquisa e desde que comprovado o nexo causal, o participante será indenizado nos termos da Lei.

Desde já, agradecemos sua atenção e participação e colocamo-nos à disposição para maiores informações. Esse termo, após ter sido lido ou ditado, e devidamente compreendido, terá suas páginas rubricadas pelo pesquisador principal identificado abaixo e será assinado em duas vias, uma das quais uma ficará com o participante e a outra com o pesquisador principal, que durante todo o período de realização da pesquisa estará disponível para eventuais esclarecimentos que se façam necessários.

Giovanna Taccani Damiani, CRMV: 42.349 – SP, Rua Solidônio Leite 2694, (11) 94961- 8345, e-mail: giovanna.damiani@fmu.br.

Diante de todo o aqui mencionado e compreendido, solicitamos o seu consentimento voluntário, de forma livre e esclarecida para participar desta pesquisa. Pedimos assim que preencha os itens que seguem:

Eu, _____,

nacionalidade _____, nascido aos ____/____/____, estado civil _____, profissão _____, portador do CPF de n° ____.____.____/____, residente e domiciliado na _____

_____ número _____ complemento _____ bairro _____, cidade _____, telefone: (___) _____, declaro ser o proprietário e/ou responsável legal pelo animal denominado _____, espécie_____ raça _____, sexo _____, pelagem cor _____, idade _____ (meses/anos), de microchip e/ou registro sob número _____ (utilizar N/A caso não se aplique) - e dessa forma, para todos os efeitos legais, autorizo expressamente a utilizar o animal supra descrito como participante desta pesquisa, ratificando a minha concordância com todas as informações acima, e declarando de que estou ciente de que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a pesquisam sem penalidades ou prejuízos.

Local e data _____

_____

Assinatura do Proprietário

_____

Assinatura do Pesquisador Principal

_____

Assinatura de testemunha 1

Nome completo: _____

RG: _____

Assinatura de testemunha 2

Nome completo: _____

RG: _____

- As assinaturas de testemunhas devem ser coletadas apenas em caso de proprietários analfabetos, semi-analfabetos, ou portadores de deficiências em que se faça necessário.
- Nesse caso é necessário abaixo da assinatura o nome completo e RG das mesmas.

ANEXO 3 – Questionário das diretrizes de Pawspice adaptada.

1. **Dor e desconforto**: Avalia se o animal está sentindo dor e se essa dor está sendo bem controlada.

- O animal parece estar com dor? (Sim/Não)
- Quais medicamentos estão sendo utilizados:

- O animal tem sinais visíveis de desconforto, como gemidos ou movimentos de agitação? (Sim/Não)

2. **Mobilidade**: Verifica se o animal consegue se mover e realizar atividades básicas.
    - O animal consegue se movimentar sem dificuldade significativa? (Sim/Não)
    - O animal consegue se levantar e se deitar com facilidade? (Sim/Não)
    - O animal tem dificuldade para andar ou está mancando? (Sim/Não)

3. **Apetite e ingestão de água**: Observa se o animal está comendo e bebendo adequadamente.
    - O animal está comendo a quantidade habitual de comida? (Sim/Não)
    - O animal está bebendo água adequadamente? (Sim/Não)
    - O animal perdeu peso significativo recentemente? (Sim/Não)

4. **Higiene e aparência**: Analisa se o animal está limpo e se sua pelagem e condição física estão bem.

- O animal parece estar com sua pelagem saudável? (Sim/Não)
- O animal apresenta sinais de doenças de pele ou outras condições visíveis? (Sim/Não)

- O animal está mantendo um padrão de higiene satisfatório? (Por exemplo, o pelo está limpo e sem resíduos). (Sim/Não)

5. **Interação e comportamento**: Examina como o animal interage com pessoas e outros animais, e se há mudanças significativas no comportamento.

- O animal está interessado em interagir com pessoas ou outros animais? (Sim/Não)
- O animal mostra sinais de prazer ou engajamento durante atividades que costumava gostar? (Sim/Não)
- O animal tem mudanças significativas no comportamento, como agressividade ou isolamento? (Sim/Não)

6. **Bem-estar geral**: Avalia o nível geral de conforto e satisfação do animal.

- O animal parece confortável e relaxado na maioria do tempo? (Sim/Não)
- Há algum sinal de sofrimento ou angústia que não está sendo controlado? (Sim/Não)
- Em uma escala de 1 a 10, como você avaliaria a qualidade de vida geral do animal? (1 = muito ruim, 10 = excelente)

Observação:_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

ANEXO 4 – Questionário dos Critérios de Naranjo modificados para homeopatia.

Domínios	Sim	Não	Incerto ou não aplicável
1. Houve alguma melhora no sintoma principal ou condição pela qual a homeopatia foi prescrita?	+2	-1	0
2. A melhora clínica ocorreu dentro de um prazo plausível em relação à administração do medicamento?	+1	-2	0
3. Houve alguma agravação inicial dos sintomas?	+1	0	0
4. O efeito abrangeu mais do que o sintoma principal (ou seja, outros sintomas melhoraram ou mudaram?)	+1	0	0
5. O bem-estar geral melhorou?	+1	0	0
6. (A) Direção da cura: alguns sintomas melhoraram em ordem oposta ao desenvolvimento dos sintomas da doença?	+1	0	0
(B) Direção da cura: pelo menos 2 dos seguintes aspectos se aplicaram à ordem de melhora dos sintomas? - do órgão de mais importância para aquele de menor importância - do aspecto mais profundo ao mais superficial do indivíduo? - de cima para baixo?	+1	0	0
7. Os sintomas antigos reapareceram temporariamente durante o curso da melhora? (definidos como não-sazonais e não-cíclicos que haviam sido supostamente curados)	+1	0	0
8. Há outras causas além do tratamento homeopático que, com alta probabilidade, possa ter provocado a melhora observada? (considerar o curso da doença, outros tratamentos, outras intervenções clínicas relevantes)	-3	+1	0
9. A melhora clínica foi confirmada com alguma evidência objetiva? (exame laboratorial, observação clínica etc.)	+2	0	0
10. A repetição da dose, se realizada, gerou melhora clínica semelhante?	+1	0	0