

Viscum album para o tratamento com pacientes com câncer

Palavras-chave

Viscum album, Viscoterapia, Câncer, Oncologia Integrativa

Key words

Viscum album, Mistletoe, Mistletoe-therapy, Cancer, Integrative Oncology Publicado originalmente na Revista de Prática Ortomolecular nº 29 (março/2020) p. 66-76

Resumo

A planta semiparasita *Viscum album* L. é utilizada há séculos, e desde o início do século XX tem indicação no tratamento de pacientes com câncer. É intensamente estudada em todos aspectos, desde a botânica, fitoquímica, até estudos pré-clínicos e clínicos. Entre os componentes fitoquímicos ativos destacam-se as viscotoxinas, as viscolectinas, alguns óligo- e polissacarídeos, flavonoides e triterpenoides. Para o preparo do medicamento, a planta é colhida do ambiente selvagem em quatro diferentes épocas do ano e são preparados extratos aquosos. A farmacologia da ação terapêutica de *Viscum album* é descrita em cinco diferentes frentes: ação citotóxica direta, ação citotóxica indireta, imunomodulação, imunoproteção do DNA de células não tumorais e atuação sobre o sistema neuroendócrino. A viscoterapia é apresentada como um dos mais importantes recursos complementares da medicina integrativa e é aplicável a todos os tipos e topologias tumorais, bem como em todas as fases do câncer: como preventivo em lesões pré-cancerosas definidas, como aditiva ao tratamento oncológico

contribuindo para sua tolerabilidade e efetividade, como adjuvante após o tratamento oncológico fortalecendo o paciente e prevenindo o reaparecimento do câncer, e na terapia paliativa, para o aumento da qualidade de vida dos pacientes. A indicação terapêutica formal do Viscum album é descrita, bem como as contraindicações no caso de alergia conhecida a preparados de Viscum, processos inflamatórios agudos, uso de imunossupressores e em casos de hipertireoidismo descompensado com taquicardia. Os critérios para a escolha do tipo de Viscum são apresentados: Viscum album A (Abietis) para pacientes com tumores no sistema nervoso central, caquexia e constituição ectomórfica; Viscum album M (Mali) para maior imunoestimulação, pacientes com tumores na região metabólica e genital e constituição endomórfica; Viscum album P (Pini) com maior poder citotóxico e para pacientes com constituição mesomórfica. A viscoterapia é iniciada geralmente com dosagem baixa (1 mg, ou 0,1 mg em pacientes muito sensíveis) por injeção subcutânea e a dosagem é gradualmente aumentada conforme a intensidade da reação no local de injeção (pequeno eritema, ardor/prurido) e da reação térmica do paciente (febre transitória até 38 °C). A frequência da injeção varia com o estado do paciente e estágio da doença, de duas vezes por semana até diariamente. As doses podem sofrer variações rítmicas e, no tratamento adjuvante, podem ser introduzidas pausas na viscoterapia. A viscoterapia é realizada mais frequentemente por injeção subcutânea, mas a infusão endovenosa tem se tornado crescentemente importante. As aplicações intratumoral, intrapleural, intraperitonal e intravesical também são possíveis. A via intramuscular não é recomendada e as vias oral e tópica têm efetividade reduzida por inativação de componentes do medicamento. A viscoterapia também pode ser utilizada no tratamento de pacientes com outras enfermidades não oncológicas,

como doenças nas articulações, infecções recorrentes, distúrbios imunológicos, entre outras.

Abstract

The semi-parasitic plant *Viscum album* L. has been used for centuries, and since the beginning of the 20th century it has been used in the treatment of cancer patients. It is intensively studied in all aspects, from botany, phytochemistry, to preclinical and clinic studies. Among the active phytochemical components, viscotoxins, viscolectins, some oligo- and polysaccharides, flavonoids and triterpenoids stand out. To prepare the medicine, the plant is harvested from the wild at four different times of the year and watery extracts are prepared. The pharmacology of the therapeutic action of *Viscum album* is described on five different fronts: direct cytotoxic action, indirect cytotoxic action, immunomodulation, immunoprotection of non-tumor cell DNA and action on the neuro-endocrine system. Mistletoe-therapy is presented as one of the most important complementary resources of integrative medicine and is applicable to all tumor types and topologies, as well as in all stages of cancer: as a preventive in defined pre-cancerous lesions, as an additive to conventional cancer treatment contributing to its tolerability and effectiveness, as an adjuvant after conventional cancer treatment, strengthening the patient and preventing the recurrence of cancer, and in palliative therapy, to increase patients' quality of life. The formal therapeutic indication of *Viscum album* is described, as well as the contraindications in the case of known allergy to *Viscum* preparations, acute inflammatory processes, use of immunosuppressants and in cases of uncontrolled hyperthyroidism with tachycardia. The criteria for choosing the type of *Viscum* are presented: *Viscum album* A (*Abietis*) for patients with intracranial

tumors, cachexia and ectomorphic constitution; Viscum album M (Mali) for greater immunostimulation, patients with tumors in the metabolic and genital region and endomorphic constitution; Viscum album P (Pini) with greater cytotoxic power and for patients with mesomorphic constitution. Mistletoe-therapy is usually started at low dosage (1 mg, 0.1 mg in very sensitive patients) by subcutaneous injection and the dosage is gradually increased according to the intensity of the reaction at the injection site (small erythema, burning / itching etc.) and of the patient's thermal reaction (transient fever up to 38 °C). The frequency of the injection varies with the patient's condition and stage of the disease, from twice a week to daily. Doses can suffer rhythmic variations and, in the adjuvant treatment, breaks in mistletoe-therapy can be introduced. Mistletoe-therapy is performed more frequently by subcutaneous injection, but intravenous infusion has become increasingly important. Intratumoral, intrapleural, intraperitoneal and intravesical application is also possible. The intramuscular route is not recommended and the oral and topical routes have reduced effectiveness due to the inactivation of drug components. Mistletoe-therapy can also be used to treat patients with diseases other than cancer, such as joint diseases, chronic infections, immunological disorders, among others.

Introdução

Viscum album L. é uma planta medicinal centro-europeia utilizada há muitos séculos para tratar várias moléstias, incluindo males do baço, distúrbios menstruais e convulsões.¹ Na homeopatia, introduzida no séc. XVIII, é utilizada para tratar pacientes com distúrbios reumáticos, gota, entre outros quadros.² Os criadores da medicina antroposófica, Rudolf Steiner e Ita Wegman, na Suíça, na década de 1910, introduziram

o *Viscum album*, preparado de forma específica, por via injetável, no tratamento de pacientes com câncer.³

Viscum album L. pertence à família das Viscaceae e, por crescer sobre outras plantas, utilizando a seiva bruta das mesmas, é considerada semiparasita.¹ Atualmente diferenciam-se algumas sub-espécies de *V. album* L., das quais três são utilizadas medicinalmente: *V. album abietis* (Wiesb.) Abromeit (que parasita especificamente coníferas do grupo dos abetos), *V. album austriacum* (Wiesb.) Vollmann (que parasita especificamente coníferas de folhas em agulhas do grupo dos pinheiros) e *V. album album* L. (que parasita árvores decíduas – que perdem as folhas no inverno – em geral, como macieiras, choupos, freixos, tílias, carvalhos etc.).^{1, 4} Diferentemente da maioria das plantas, *Viscum album* não possui hélio- ou geotropismo, não diferencia as faces das folhas, produz clorofila em abundância em todos os órgãos, inclusive onde não recebe luz, como nos haustórios, e frutifica em pleno inverno nevado, servindo de alimento para algumas espécies de pássaros.⁵



Viscum album se constitui hoje um dos produtos das chamadas terapias complementares mais estudados, desde os aspectos botânicos e fitoquímicos, passando por centenas de estudos in vitro, ex vivo e in vivo, até dezenas de estudos clínicos com diversas conformações.⁶

Conhecida amplamente na Alemanha e nos países de língua alemã, a viscoterapia tem-se difundido por todos os continentes nas últimas décadas. Na Alemanha, atualmente, três quartos dos pacientes com câncer optam por algum recurso complementar para apoiar os tratamentos oncológicos convencionais, e mais da metade destes usam em algum momento a viscoterapia.⁷

Componentes fitoquímicos

Os primeiros estudos incluindo o Viscum album L. foram realizados pelo grupo de pesquisadores em torno de Madaus na década de 1930, em que uma centena de plantas foi escrutinizada para efeitos citostáticos e V. album se destacou.⁸ Mais tarde F. Vester isolou uma fração contendo proteínas com alto grau de citotoxicidade.⁹ Vários estudos foram conduzidos com esta fração. Desta fração foram isolados alguns polipeptídeos com alta citotoxicidade que foram sequenciados e estudados em profundidade.^{10, 11, 12} São conhecidos hoje como viscotoxinas A1, A2, A3, B, 1-PS e U-PS. Elas desenvolvem uma rápida permeabilização das membranas celulares das células tumorais e sua consequente lise, levando a necrose do tecido.¹³ Verificou-se também a inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas, proteção do DNA por denaturação térmica, ativação de granulócitos (burst respiratório, fagocitose), elevação da citotoxicidade mediada por células NK contra células neoplásicas e liberação de citocinas (IL-6).¹⁴ O peptídeo de Kuttan, isolado mais tarde, integra este grupo e demonstrou atividade citotóxica e imunomoduladora.^{15, 16}

Um outro grupo de moléculas com componentes proteicos foi isolado e estudado, constituindo o grupo mais relevante e estudado dentre os componentes de *Viscum album*: as viscolectinas. Elas são macromoléculas compostas por duas cadeias proteicas interligadas por sacarídeos. Diversos grupos de pesquisadores caracterizaram três viscolectinas distintas, que atualmente são conhecidas como ML-I, ML-II e ML-III. Duas outras lectinas foram isoladas posteriormente – VisalbCBA e cbML – estrutural- e funcionalmente bastante diferentes das anteriores. As viscolectinas são pouco estáveis a mudanças de pH e temperatura e se oxidam muito facilmente.¹⁷

A citotoxicidade sobre células tumorais das viscolectinas tem sido largamente estudada em um crescente número de linhagens¹⁴. Ela se deve basicamente a dois mecanismos: pela inibição da síntese proteica nas células tumorais, por meio da inativação, por quebra, da cadeia do RNA ribossômico,¹⁸ e pela indução da apoptose das células tumorais.¹⁹ A participação das viscolectinas no efeito antiangiogênico de extratos e medicamentos a base de *Viscum album* L. tem sido estudada, sendo que ensaios *in vitro* sugerem a sua participação neste efeito.²⁰

Ao lado da ação citotóxica, as viscolectinas também agem como imunomoduladores. Os principais sinais de ativação do sistema imunológico pelas viscolectinas são a estimulação da febre,¹⁴ ativação direta e indireta de macrófagos,²¹ incremento da ação fagocitária de macrófagos,¹⁴ aumento do baço,¹⁴ aumento do timo, proliferação de timócitos,²² ativação de linfócitos T, por vezes estimulação da proliferação de linfócitos,¹⁴ intensificação da citotoxicidade de CD8 e linfócitos T,¹⁴ ativação e citotoxicidade de células NK,^{23, 24} proliferação de LGL (large granular lymphocytes),¹⁴ ativação e proliferação de granulócitos,¹⁴ indução de citocinas^{23, 24, 25} e inibição da liberação de histamina.¹⁴

Não somente, mas especialmente na mucilagem das bagas, foram identificados óligo e polissacarídeos com atividade antitumoral e imunológica. Os principais são as D-galacturonanas, as arabinogalactanas e as ramnogalacturonanas.^{26, 27, 28, 29, 30, 31}

Como a maioria das plantas verdes, o *V. album* também contém flavonoides (sakuranetina, rhamnazina, homoeriodictiol, entre vários outros) com atividade antitumoral direta (indução de apoptose, ação antiproliferativa) e indireta (ação antioxidante, inibidor enzimático, inibidor da inflamação) e também estimulantes de células NK.^{32, 33}

Também nas bagas é encontrada uma fração de triterpenoides, que, junto com os polissacarídeos, forma a mucilagem, conferindo a característica “grudenta” que dá nome ao gênero. Estes componentes têm mostrado em estudos relativamente recentes resultados promissores sobre células de linhagens tumorais.^{34, 35}

Outras substâncias relevantes foram encontradas, como aminoácidos livres (especialmente arginina e prolina)¹⁴ e compostos fenilpropânicos (siringina e derivados).^{36, 37}

Como em muitas outras plantas, quando componentes isolados foram estudados em conjunto ou comparação com o extrato total, este último se mostrou mais ativo ou efetivo do que as substâncias isoladas.³⁸



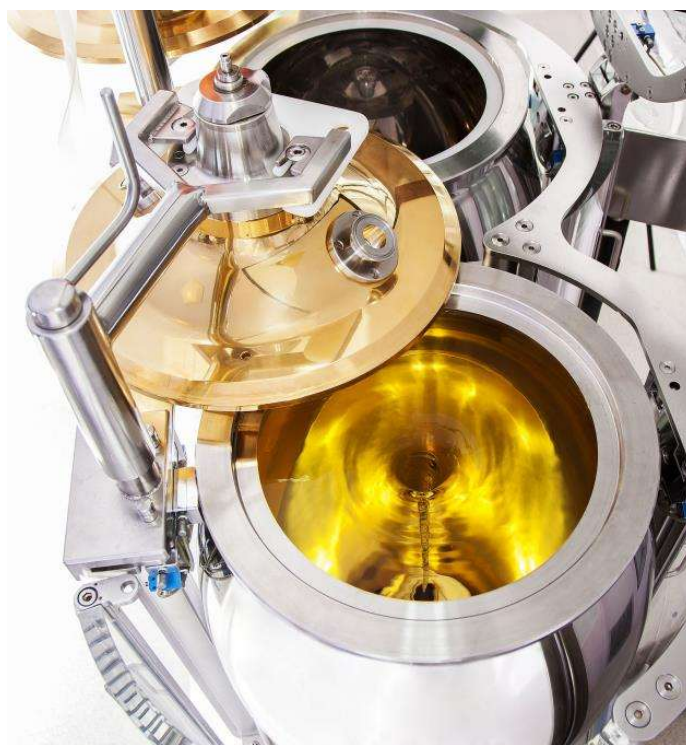
Estes componentes são encontrados em quantidades diferentes e variáveis dependendo da subespécie/árvore hospedeira, da época do ano e do órgão da planta. A Tabela 1 exemplifica isso.

Grupo	Constituintes	Viscum album A	Viscum album M	Viscum album P
Proteínas	Viscolectinas	100 – 350 ng/ml	200 – 500 ng/ml	500 – 1.500 ng/ml
	Visalb CBA	~100 ng/ml	~250 ng/ml	~100 ng/ml
	Viscotoxinas	< 0,5 µg/ml	< 0,5 µg/ml	< 0,5 µg/ml
Carboidratos	Monossacarídeos PM < 5 kDa	1,0 – 3,0 mg/ml	0,9 – 2,7 mg/ml	1,2 – 3,5 mg/ml
	Polissacarídeos PM > 5 kDa	0,2 – 0,6 mg/ml	0,1 – 0,3 mg/ml	0,1 – 0,3 mg/ml
Glicósidos fenilpropânicos	Siringina	+	+	+
	Siringenin-4'-O- apiosilglicósido	+	+	+
Flavonoides	Rhamnazina	+	+	+
	Homoeriodictiol	+	+	-
	5,7-dimetoxi-4'- flavona	-	-	+
Triterpenoides	Ácido oleanólico	~ 0,45 µg/ml	~ 0,20 µg/ml	~ 0,25 µg/ml
	Ácido betulínico	~ 0,15 µg/ml	~ 0,10 µg/ml	~ 0,15 µg/ml
- = não detectável + = detectável, em quantidades variáveis ou como traços não determináveis quantitativamente PM = peso molecular				

Tabela 1 Quantidades de componentes nos extratos de *Viscum album* L. de *Helixor*³⁹

Da planta ao medicamento⁴⁰

A planta é colhida no ambiente selvagem quatro vezes por ano: no início do inverno, incluindo as bagas; ainda no frio na época da Páscoa; no início do verão e no início do outono. São preparados extratos aquosos das plantas colhidas no frio separadamente das colhidas no calor, e estes dois extratos são misturados em um processo especial utilizando movimento rotacional, em que o extrato de verão é gotejado dentro de um vórtex formado no extrato de inverno. O extrato total assim obtido é processado assepticamente por procedimentos específicos para obter as apresentações finais de dispensação. Controles rigorosos são realizados em cada etapa visando não só a qualidade do medicamento, como também a efetividade do tratamento, mediante, por exemplo, das medições e padronização da ação citostática sobre células da linhagem MOLT-4.



Ação farmacológica¹⁴

A ação farmacológica do V. album pode ser descrita em cinco frentes:

Citotoxicidade direta sobre células neoplásicas: por indução de apoptose, inibição da síntese de proteínas, redução da neoangiogênese, necrose por lise de membrana. Resulta clinicamente na redução do crescimento tumoral e, em alguns casos, regressão tumoral.

Citotoxicidade indireta: ativação de células NK e outros linfócitos T citotóxicos, que atacam o tecido neoplásico. Resulta, em geral, em aumento de sobrevida.

Imunomodulação: Aumento e ativação de células efetivas imunológicas, aumento da liberação de citocinas. Resulta clinicamente em inibição do crescimento tumoral por mediação imunológica, aumento da temperatura corporal e aumento das defesas imunológicas.

Imunoproteção: Estabilização do DNA de células não tumorais, o que melhora a tolerabilidade à quimioterapia, com menor imunossupressão.

Ação sobre o sistema neuroendócrino: equilíbrio do sistema neuroendócrino e liberação de beta-endorfinas, que leva a um dos efeitos mais desejados atualmente na viscoterapia, a melhor qualidade de vida do paciente (redução de fadiga, melhora do humor, melhora da disposição, redução de dor).

Estas ações farmacológicas resultam em efeitos importantes para o paciente com câncer: ataque direto e indireto ao tecido neoplásico, reação inflamatória no local de injeção, reação da temperatura corporal, melhorando o aquecimento interno, aumento de leucócitos (neutrófilos, eosinófilos, linfócitos), reação inflamatória peritumoral aguda, restauração dos ritmos fisiológicos (por exemplo o ciclo sonovigília).

Viscoterapia para pacientes com câncer: indicações e contraindicações^{39, 42, 44}

Na oncologia integrativa, ao lado das intervenções que visam combater o tecido neoplásico, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia

hormonal etc., o cuidado com o paciente individual, especialmente como agente e condutor do próprio processo de cura, é enfatizado. Práticas como enfoques na espiritualidade e mindfulness, psico-oncologia, arteterapia, terapia ocupacional, intervenções corporais e de movimento, nutrição, e abordagens médicas tradicionais e complementares, ortomoleculares, fitoterápicas, homeopáticas e antroposóficas entram no leque de opções no tratamento integral da pessoa com câncer. Nesta área também se insere a viscoterapia, uma vez que ela aborda o paciente como indivíduo e apoia os esforços do próprio organismo, de forma mais ou menos consciente, no seu reequilíbrio em direção à resolução da sua enfermidade.

A viscoterapia é útil para pacientes em todas as etapas do tratamento de câncer, em qualquer topologia, estágio e genótipo.

Na profilaxia a viscoterapia pode ser aplicada em casos de lesões pré-cancerosas definidas e outras condições que possam desencadear um câncer no paciente. O objetivo da viscoterapia, neste caso, é a involução das lesões e o afastamento das condições desencadeantes de um eventual câncer.

Com um diagnóstico de câncer, a viscoterapia aditiva pode ser iniciada, até antes de qualquer intervenção oncológica e depois concomitantemente a estas (cirurgia, quimioterapia, radioterapia) apoiando-as, elevando a tolerância do paciente às mesmas e melhorando a sua efetividade. A viscoterapia aditiva acompanha o paciente até a sua alta oncológica.

Depois passa-se à viscoterapia adjuvante, continuando a apoiar o paciente na recuperação da sua vitalidade, prevenindo a recidiva ou nova neoplasia.

A viscoterapia também pode ser essencial no tratamento paliativo de pacientes com câncer inoperável ou com metástases, melhorando a sua qualidade de vida e inibindo o avanço do câncer.



A indicação terapêutica formal do *Viscum album* é:

De acordo com o conhecimento antroposófico do homem e da natureza. Incluem-se: doenças tumorais benignas e malignas, assim como doenças malignas dos órgãos hematopoiéticos e os distúrbios que as acompanham; Estimulação da atividade da medula óssea; Prevenção contra a recidiva de tumores; Pré-canceroses definidas; Doenças fronteiriças como, por exemplo,

Doença de Crohn, males crônicos das articulações.

Inibição do crescimento maligno sem prejudicar tecidos saudáveis. Aumento das forças de defesa e organização próprias do organismo (imunoestimulação). Estimulação da organização calórica, aumento da sensação de bem-estar e da disposição, também independentemente da localização do tumor. Alívio das dores condicionadas pelo tumor.⁴¹

A única contraindicação absoluta à viscoterapia é a alergia conhecida específica a *Viscum album*, percebida com qualquer tipo de preparado de *Viscum*. No caso de o paciente estar passando por algum processo inflamatório agudo febril ($>38^{\circ}\text{C}$) deve-se aguardar o arrefecimento da inflamação para introduzir ou reintroduzir a viscoterapia.

No caso de o paciente sofrer de alguma doença autoimune e estar em tratamento com imunossupressores não se deve realizar a viscoterapia enquanto a imunossupressão farmacológica persistir. Caso o paciente sofra de hipertireoidismo com taquicardia deve-se aguardar a estabilização do mesmo antes de iniciar a viscoterapia.

Na viscoterapia a escolha do tipo de Viscum (ou seja, de qual subespécie ou árvore hospedeira) é definida de acordo com características individuais do paciente, como o tipo de neoplasia, sexo, idade, constituição e estado do paciente, topologia, estágio etc.

O Viscum album A (Abietis) é o único preparado de Viscum que pode ser utilizado em casos de tumores (ou metástases) intracranianos ou na medula espinal, onde mesmo um pequeno aumento do volume tumoral poderia aumentar a pressão intracraniana. Este tipo de Viscum é particularmente suave e menos exigente ao paciente, sendo adequado no caso de grande fraqueza ou caquexia. Pode ser indicado para pacientes de constituição ectomórfica.

O Viscum album M (Mali) é especialmente interessante quando se deseja uma estimulação imunológica e desencadeamento de alta na temperatura corporal. É utilizado frequentemente em tumores na região abdominal ou relacionados ao sistema metabólico e ginecológico. Pode ser indicado para pacientes com constituição endomórfica.

O Viscum album P (Pini) é o tipo com maior teor de viscolectinas, então é frequentemente escolhido por sua citotoxicidade mais elevada e estimulação da atividade imunológica e sobre a medula óssea. Ele pode ser indicado para pacientes com tipo constitucional mesomórfico.

No geral a viscoterapia é iniciada com injeções por via subcutânea em dose relativamente baixa, pois é esperada uma reação transitória no local de aplicação (pequeno eritema, edema, ardência e/ou prurido, às

vezes alguma induração), bem como algum aumento na temperatura corporal – até 38 °C. Se a dose for muito grande, estas reações podem ser percebidas como excessivamente incômodas e dificultar a adesão do paciente. Tipicamente, inicia-se com a aplicação de uma ampola de 1 mg, mas se o paciente for muito sensível ou estiver muito fraco uma ampola de 0,1 mg pode ser o bastante. A frequência de injeção é normalmente de 2 a 3 vezes por semana para os estágios tumorais de I a III, e de 3 vezes por semana a diariamente para estágio IV e tratamento paliativo.

A dose é gradualmente aumentada quando a reação local se tornar muito fraca ou deixar de haver aumento na temperatura corporal. Atingindo-se uma dose onde não ocorra decréscimo na reação (depende muito do paciente, pode ser 10 mg em um paciente e 150 mg em outro) esta dose pode ser mantida ou ligeiramente variada (por exemplo, o paciente estabiliza com 30 mg, ele recebe 10 mg na segunda-feira, 30 mg na quarta-feira e 50 mg na sexta-feira, retomando o ciclo com 10 mg na segunda-feira seguinte e seguindo cíclica- e ritmicamente).

A viscoterapia preventiva no tratamento de lesões pré-cancerosas dura até o desaparecimento das lesões ou das condições de risco.

A viscoterapia aditiva é levada continuamente no ritmo e sequência mais favoráveis ao paciente enquanto durar o tratamento oncológico, até a determinação de remissão e alta, sem pausas.

Quando se passa à viscoterapia adjuvante, pode-se introduzir gradativamente pausas, por exemplo, de duas semanas depois de cada mês de tratamento no primeiro ano, depois um mês de pausa a cada mês de tratamento no segundo ano, e depois aumentando-se o tamanho das pausas entre os períodos de tratamento. Cada vez que se reinicia o tratamento a dose pode ser reduzida e depois

gradativamente aumentada até o nível do tratamento aditivo. A viscoterapia adjuvante se estende enquanto houver a percepção objetiva e subjetiva de benefício ao paciente. Raramente é menor que três anos e normalmente deixa de ser necessária depois de cinco a seis anos.

Na viscoterapia paliativa a dosagem tende a ser aumentada mais rapidamente, a níveis maiores. A frequência de aplicações também é, em geral, mais alta, podendo ser diária. Neste caso, não se deve fazer pausas. A viscoterapia paliativa é aplicada enquanto houver algum benefício para o paciente.

Modos de administração

A administração mais comum, frequente e fácil é a injeção subcutânea, em local indicado pelo médico. Este local pode ser próximo ao tumor, quando possível, ou de fácil acesso. Para se estimular o auto-cuidado, o próprio paciente pode se aplicar o Viscum. As áreas preferenciais neste caso são o abdômen, coxas e braços. Deve-se evitar locais com pele inflamada e o lado operado no caso de mastectomia com retirada de gânglios. Também se deve evitar áreas previamente irradiadas.^{43, 45}



Reação esperada



Reação excessiva

A infusão endovenosa está se tornando cada vez mais frequente, especialmente em pacientes internados ou com acesso a ambulatório de infusão. Vários estudos clínicos têm demonstrado a efetividade da administração por esta via e, especialmente, a sua segurança.

Se na injeção subcutânea ocorre a reação local, que contribui para a conscientização e participação do paciente no tratamento, na infusão endovenosa raramente ocorre algum sintoma adverso perceptível. A administração por infusão é especialmente útil na viscoterapia adjuvante, em preparação para a quimioterapia, podendo alcançar doses relativamente elevadas (até 2.000 mg segundo o estudo de Huber⁴⁶) impossíveis por via subcutânea. Também é bastante útil na viscoterapia paliativa, quando o paciente está frágil ou necessitando de doses mais elevadas.^{47, 48, 49, 50}

Outra via utilizada, com estudos clínicos importantes, é a aplicação intratumoral (intralesional ou perilesional). Aqui se visa um efeito citotóxico direto e indireto no tumor. A aplicação pode requerer, dependendo da localização, aparato médico auxiliar.^{51, 52, 53}

São também utilizadas as vias intrapleural (em caso de derrame pleural maligno, para pleurodese),^{54, 55, 56, 57} intraperitoneal⁵⁸, intravesical¹⁴ e em outras cavidades próximas ao tumor.

A única via parenteral (injetável) que não se deve usar é a intramuscular, pois as reações locais podem ser incômodas em demasia e não existe vantagem na efetividade.

O uso por vias não parenterais (oral, tópico), no geral, não é muito efetivo, pois ocorre a rápida degradação de moléculas ativas.¹⁴



Usos em outras enfermidades

Por suas características farmacológicas complexas, especialmente relacionadas à imunomodulação, *Viscum album* tem sido empregado também no tratamento de pacientes com enfermidades não oncológicas.

Atualmente o maior campo de emprego de *Viscum* além do câncer são os pacientes com doenças crônicas nas articulações, como osteoartrite, fibromialgia e artrite reumatoide.⁵⁹

Pacientes com infecções crônicas (hepatites B e C, HPV, herpes, borreliose, infecções recidivantes, entre outras) têm se beneficiado dos efeitos imunoestimulantes de *Viscum album*.³⁹

Também pacientes com doenças imunológicas são tratados com *Viscum album*, tanto atopias como doenças autoimunes.³⁹

Pacientes com endometriose podem se beneficiar da ação do *Viscum*, pois, mesmo não sendo uma neoplasia, a endometriose também

representa o desenvolvimento de um tecido em locais inapropriados.^{60, 61, 62}

Os efeitos neuroendócrinos e vitalizantes gerais do Viscum album podem auxiliar no tratamento de pacientes com condições como depressão por exaustão e reativa, fadiga crônica, neuralgias e enxaquecas.^{14, 63, 64}

Conclusão

Viscum album representa hoje um recurso terapêutico valioso não apenas na medicina antroposófica ou complementar, mas para todos que desejam praticar uma medicina integrativa de fato. Uma medicina que leve ao paciente as opções mais avançadas da oncologia, junto com uma abordagem individualizada, que possa lhe dar o apoio necessário para que ele próprio, como organismo complexo, senciente, consciente e único, possa participar como agente da sua cura. O conhecimento angariado em décadas de estudos sérios e aprofundados permitem que a viscoterapia saia do âmbito da língua alemã e alcance todos aqueles que dela possam se beneficiar. Estudos clínicos e não clínicos continuam a ser realizados em centros confiáveis, que contribuirão para consolidar aquilo que muitos médicos já praticam com grande sucesso nos seus pacientes.

Agradecimentos

Gratidão aos mestres, colegas e amigos Nilo Gardin e João Teruya pela cuidadosa revisão deste artigo.

Declaração sobre possível conflito de interesses

O autor atua atualmente junto à Health Tech Laboratório em São Paulo.

Bibliografia

1. NIERHAUS-WUNDERWALD D, LAWRENZ P. Zur Biologie der Mistel. Merkblatt für die Praxis 28 (1997)
2. BOERICKE, W. Homöopathische Mittel und ihre Wirkungen. Materia Medica und Repertorium. Leer. Grundlagen u. Praxis, 1972
3. MORAIS, WA, Medicina Antroposófica: um Paradigma para o Século XXI, 2 ed., ABMA 2007
4. JAGEL A, HÖGGEMEIER A. Viscum album subsp. album – Laubholz-Mistel (Santalaceae), Zauber- und Weihnachtspflanze. Jahrb. Bochumer Bot.Ver. 5, 280- 286 (2014)
5. RAMM H, RISPENS JA, URECH K. Weissbeerige Mistel (Viscum album L.) 239- 261 Chapter 4.7 in MEYER U, PEDERSEN P (ed.). Anthroposophische Pharmazie. Grundlagen, Herstellung, Arzneimittel. Salumed-Verlag Berlin (2016)
6. KIENLE GS, KIENE H, ALBONICO, H-U, Anthroposophic Medicine: Effectiveness, Utility, Costs, Safety. Schattauer, Stuttgart, New York, 2006
7. Representative study by the opinion research institute Kantar TNS on behalf of DHU, among 1,050 Germans aged 16 to 64 (April 2018)
8. KOCH, F.E. Experimentelle Untersuchungen über lokale Beeinflussung von Impfgeschwülsten. Z Krebs-forsch 47, 325–335 (1938)
9. SELAWRY OS.; VESTER F; MAI W, SCHWARTZ MR., "Zur kenntnis der inhaltsstoffe von viscum album ii. Tumorhemmende inhaltsstoffe." (1961). Subject Strain Bibliography 1961. 817

10. WINTERFELD K, LEINER M Über die Zusammensetzung des Viscotoxins aus *Viscum album* L. die Naturwissenschaften 42 (17) 487-487 (1955)
11. SAMUELSSON G Mistletoe Toxins. Systematic Zoology 22(4) 566-569 (1973)
12. KONOPA J, WOYNAROWSKI JM, LEWANDOWSKA-GUMENIAK M. Isolation of Viscotoxins. Cytotoxic Basic Polypeptides from *Viscum album* L. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie 361(2) 1525-1534 (1980)
13. RIBÉREAU-GAYON G, JUNG ML, BAUDINO S, SALLÉ G, BECK JP. Effects of mistletoe (*Viscum album* L) extracts on cultured tumor cells. Experientia 42(6) 594-599 (1986)
14. KIENLE GS, KIENE H. Die Mistel in der Onkologie, Fakten und Konzeptionelle Grundlagen. Schattauer Stuttgart/New York (2003)
15. KUTTAN G, VASUDEVAN DM, KUTTAN R. Isolation and identification of a tumour reducing component from mistletoe extract (Isclador). Cancer Letters 41 307-314 (1998)
16. KUTTAN G, VASUDEVAN DM, KUTTAN R. Tumour reducing activity of na isolated active ingrediente from mistletoe extract and its possible mechamism of action. J Exp Cancer Res 11 7-12 (1992)
17. HAJTÓ T, HOSTANSKA K, BERKI T, PÁLINKÁS L, BOLDIZSÁR F, NÉMETH P. Oncopharmacological Perspectives of a Plant Lectin (*Viscum album* Agglutinin-I): Overview of Recent Results from in vitro Experiments and in vivo Animal Models, and Their Possible Relevance for Clinical Applications. eCAM 2(1) 59-67 (2005)
18. FRANZ H. Mistletoe Lectins and Their A and B Chains. Oncology 43(1) 23-34 (1986)

19. BÜSSING A, SUZART K, BERGMANN J, PFÜLLER U, SCHIETZEL M, SCHWEIZER K. Induction of apoptosis in human lymphocytes treated with Viscum album L. is mediated by the mistletoe lectins. Cancer Letters 99, 59-72 (1996)
20. ELLURU SR, HUYEN JPDV, DELIGNAT S, PROST F, HEUDES D, KAZATCHKINE MD, FRIBOULET A, KAVERI SV. Antiangiogenic Properties of Viscum Album Extracts Are Associated with Endothelial Cytotoxicity
21. METZNER G, FRANZ H, KINDT A, FAHLBUSCH B, SÜSS J. The in vitro Activity of Lecctin I from Mistletoe (ML I) and its Isolated A and B Chains on Functions of Macrophages and Polymorphonuclear Cells. Immunobiology 169(5) 461-471 (1985)
22. BEUTH J, KO HL, GABIUS HJ, PULVERER G. Influebce of treatment with the immunomodulatory effective dose of the beta-galactoside-specific lectin from mistletoe on tumor colonization in BALB/c mice for two experimental model systems. In Vivo 5(1), 29-32 (1991) Abstract
23. HAJTO T, HOSTANSKA K, FREI K, RORDORF C, GABIUS HJ. Increased secretion of Tumor Necrosis Factor α , Interleukin 1 and Interleukin 6 by Human Mononuclear Cells Exposed to β -Galactoside-specific Lectin from Clinically Applied Mistletoe Extract. Cancer Reserach 50, 3322-3326 (1990)
24. HOSTANSKA K, HAJTO T, SPAGNOLI CG, FISCHER J, LENTZEN H, HERRMANN R. A plant lectin derived from Viscum album induces cytokine gene expression and protein production in cultures of human peripheral blood mononuclear cells. Nat. Immun. 14(5-6), 295-304 (1995). Abstract

25. RIBÉREAU-GAYON G, DUMONT S, MULLER C, JUNG ML, POINDRON P, ANTON R. Mistletoe lectins I, II and III induce the production of cytokines by cultured human monocytes. *Cancer Letters* 109, 33-38 (1996)
26. JORDAN E, WAGNER H. Structure and Properties of Polysaccharides from *Viscum album* L. *Oncology* 43(1), 8-15 (1986)
27. EDLUND U, HENSEL A, FRÖSE D, PFÜLLER U, SCHEFFLER A. Polysaccharides from Fresh *Viscum album* L. Berry Extract and Their Interaction with *Viscum album* Agglutinin I. *Arznem.-Forsch./Drug Res.* 50(II – 7), 645-7 (2000)
28. SELAWRY OS, VESTER F, MAI W, SCHWARTZ MR. Zur Kenntnis der Inhaltsstoffe von *Viscum album*, II: Tumorchemmende Inhaltsstoffe. *HoppeSeyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* 324(1), 262-281 (1961)
29. HAMPRECHT K, HANDGRETINGER R, VOETSCH W, ANDERER FA. Mediation of human NK-activity by components in extracts of *Viscum album*. *Int. J. Immunopharmac.* 9(2), 199-209 (1987)
30. STEIN GM, EDLUND U, PFÜLLER U, BÜSSING A, SCHIETZEL M. Influence of polysaccharides from *Viscul album* L. on human lymphocytes and granulocytes in vitro. *Anticancer Res.* 19(5B), 3907-14 (1999)
31. WAGNER H, JORDAN E. An immunologically active arabinogalactan from *Vicum album* "berries". *Phytochemistry* 27(8), 2511-2517 (1988)
32. LORCH E. New Investigations on Flavonoids from *Viscul album* L. ssp. *Abietis, album, austriacum*. *Z. Naturforsch.* 48C, 105-107 (1993)

33. DAI JK, CAO D, LI CH, GAO J, LI MQ, FAN N, WEI YH, SUN ZL, HOU MY. Three new bioactive flavonoid glycosides from *Viscum album*, Chinese j. Nat. Medicines 17(7), 545-550 (2019)
34. DELEBINSKI CI, JAEGER S, KEMNITZ-HASSANIN K, HENZE G, LODE HN, SEIFERT GJ. A new development of triterpene acid-containing extracts from *Viscum album* L, displays synergistic induction of apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia. Cell Prolif. 45, 176-187 (2012)
35. DELEBINSKI CI, TWARDZIOK M, KLEINSIMON S, HOFF F, MULSOW K, ROLFF J, JÄGER S, EGGERT A, SEIFERT G. A Natural Combination Extract of *Viscum album* L. Containing Both Triterpene Acids and Lectins is Highly Effective against AML In Vivo. PloS ONE 10(8), e0133892 (2015)
36. WAGNER H, FEIL B, SELIGMANN O, PETRICIC J. KALOGJERA Z. Phenylpropanes and Lignans of *Viscum album* Cardioactive drugs V. Planta Medica 52(2), 102-104 (1986)
37. DELIORMAN D, ÇALIŞ I, ERGUN F, TAMER U. The comparative studies on phenylpropanoid glycosides of *Viscum album* subsspecies by high performance liquid chromatography. J. Liq, Chrom. & Rel. Technol. 22(20),3101-3114 (1999)
38. STEIN GM, SCHIETZEL, M, The Magic Potion Becomes Serious: Whole Plant Extracts Vs. Defined Components. In BÜSSING A (Ed.), Mistletoe: The Genus *Viscum*, Harwood Acad. Pub., 2000
39. MÜNST A, GARDIN NE, SCHLODDER D. Helixor (*Viscum album* L.) na prática clínica: como iniciar o tratamento e encontrar a dose adequada para cada paciente. Arte Méd. Ampli. 33(2) 70-7 (2013)
40. MAGANO, DA, *Viscum album*: preparações farmacêuticas para aplicação na terapêutica antroposófica. Arte Med. Ampl. 32(2), 2012

41. ANTHROPOSOPHIC REMEDIES - Monographs of the Commission C. Filderstadt: Society of Anthroposophic Physicians in Germany, 1999. 956 p
42. FINTELMANN, V et al, Experten Konsens: Praxis der Misteltherapie bei Soliden Tumoren. Praxis Magazin 5, 2005
43. STEELE, ML et al. Adverse Drug Reactions and Expected Effects to Therapy with Subcutaneous Mistletoe Extracts (*Viscum album* L.) in Cancer Patients. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Volume 2014, Art. ID 724258, 11 p
44. MEYER F. Praxischeck Misteltherapie. Deutsche Zeitschrift für Onkologie 2019; 51: 1–3
45. THIELE E: Integrative Krebstherapie. DHZ – Deutsche Heilpraktiker Zeitschrift, 2017; 4: 18–23
46. HUBER et al. BMC Complementary and Alternative Medicine (2017) 17:465
47. BÖCHER E et al. Prospektive Bewertung der Toxizität hochdosierter *Viscum album* L.-Infusionen bei Patienten mit progredierenden Malignomen. Z. Onkol. 28(4), 1996
48. Yong-Il Ji. (2017). "INTRAVENOUS APPLICATION OF HELIXOR® IN GYNECOLOGICAL ONCOLOGY: IS IT SAFE?." International Journal of Research - Granthaalayah, 5(10), 307-312
49. STEELE M et al. Safety of Intravenous Application of Mistletoe (*Viscum album* L.) Preparations in Oncology: An Observational Study. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2014, Article ID 236310, 10 p
50. SARKADI A, Mistelinfusionstherapie in der Onkologie – eine klinische Verlaufsbeobachtung. Erfahrungsheilkunde 6/1995 426-429

51. SCHAD F et al. Intratumoral Mistletoe (Viscum album L) Therapy in Patients With Unresectable Pancreas Carcinoma: A Restrospective Analysis. Int. Cancer Therap. 13 (4), 332-340, 2013
52. SCHAD F, MATHHES B, MATTHES H. Intraläsionale Viscumtherapie bei Hepatozellärem Karzinom. Der Merkurstab 52 (2), 120-122, 1999
53. BEUTH J et al. Intratumoral Application of Standardized Mistletoe Extracts Down Regulates Tumor Weight via Decreased Cell Proliferation, Increased Apoptosis and Necrosis in a Murine Model. Anticancer Research Nov-Dec 2006 vol. 2
54. CHO HJ et al. Chemical pleurodesis using a Viscum album extract in infants with congenital chylothorax. Eur J Pediatr (2014) 173:823–826
55. SONG KS, KEUM DY, KIM JB. Chemical Pleurodesis Using Doxycycline and Viscum album Extract. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2017;50:281-286
56. STUMPF C, BÜSSING A. Stimulation of antitumour immunity by intrapleural instillation of a Viscum album L. extract. Anti-Cancer Drugs 1997 8 (1) 23-26
57. KIM JJ et al. Viscum Album Therapy in Malignant Pleural Effusion. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2004;37:978-982
58. BAR-SELA G et al, Reducing Malignant Ascites Accumulation by Repeated Intraperitoneal Administrations of a Viscum album Extract. ANTICANCER RESEARCH 26: 709-714 (2006)
59. BÄUMLER S. Die Wirkung der Mistel bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates – eine prospektive Falldokumentation. KIM - Komplementäre und Integrative Medizin - Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren 2008;49 (11-12):31-7

60. MOON JM et al, Effect of mistletoe on endometrial stromal cell survival and vascular endothelial growth factor expression in patients with endometriosis. Int J Med Sci. 2018; 15(13): 1530–1536

61. MOON JM et al, Effect of mistletoe on vascular endothelial growth factor expression in endometrial stromal cells in patients with endometriosis. Fertility and Sterility 94 (4, suppl), S204 (2010)

62. LIM YT Mistletoe therapy in endometriosis. Fertility and Sterility 77 (1) S53 (2002)

63. BOCK PR et al Wirksamkeit und Sicherheit der komplementären Langzeitbehandlung mit einem standardisierten Extrakt aus Europäischer Mistel (*Viscum album* L.) zusätzlich zur konventionellen adjuvanten onkologischen Therapie bei primärem, nicht metastasiertem Mammakarzinom. Arzneimittelforschung 2004; 54(8): 456-466

64. DINKELAKER H Die Mistel (*Viscum album*) AHZ 1972; 217(2): 49-60. Fotos: p. 3, 11 e 18 C. Valentien, p. 5 H. P. Hoff, p. 7 e 8 R. Knoeringer, p. 10 Helixor Heilmittel GmbH

