



EISSN: 2175-3105

# Revista de Homeopatia

CAPA SOBRE ACESSO CADASTRO PESQUISA ATUAL  
ANTERIORES NOTÍCIAS SUBMISSÃO DE ARTIGOS

Capa > Edições anteriores > v. 80, n. 1/2 (2017)

## v. 80, n. 1/2 (2017)

### Sumário

#### Editorial

Aos que clamam pelas evidências científicas em homeopatia  
Marcus Zulian Teixeira, Editor Convidado

[Ajuda do sistema](#)

#### IDIOMA

Selecionar o idioma

Português (Brasil) ▾

#### CONTEÚDO DA REVISTA

Pesquisa

Escopo da Busca

Todos ▾

#### Procurar

- [Por Edição](#)
- [Por Autor](#)
- [Por título](#)
- [Outras revistas](#)

#### TAMANHO DE FONTE

#### INFORMAÇÕES

- [Para leitores](#)
- [Para Autores](#)
- [Para Bibliotecários](#)

#### OPEN JOURNAL SYSTEMS

#### usuário

Login

Senha

Lembrar usuário

### Dossiê Especial: Evidências Científicas em Homeopatia

[Homeopatia: um breve panorama desta especialidade médica](#)  
Marcelo Pustiglione, Eduardo Goldenstein, Y. Moisés Chencinski

[PDF](#)  
i-iii

[Panorama mundial da educação médica em terapêuticas não convencionais \(homeopatia e acupuntura\)](#)  
Marcus Zulian Teixeira

[PDF](#)  
1-17

[Fundamentação científica do princípio de cura homeopático na farmacologia moderna](#)  
Marcus Zulian Teixeira

[PDF](#)  
40-88

[A solidez da pesquisa básica em homeopatia](#)  
Leoni Villano Bonamin

[PDF](#)  
89-97

[Efeito de ultradiluições homeopáticas em modelos in vitro: revisão da literatura](#)  
Silvia Waisse

[PDF](#)  
98-112

[Efeito de ultradiluições homeopáticas em plantas: revisão da literatura](#)  
Marcus Zulian Teixeira, Solange M.T.P.G. Carneiro

[PDF](#)  
113-132

[Pesquisa clínica em homeopatia: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados controlados](#)  
Silvia Waisse

[PDF](#)  
133-147

[Estrogênio potencializado no tratamento homeopático da dor pélvica associada à endometriose: Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado](#)  
Marcus Zulian Teixeira, Sérgio Podgaec, Edmund Chada Baracat

[PDF](#)  
148-163

[Estudo clínico, duplo-cego, randomizado, em crianças com amigdalites recorrentes submetidas a tratamento homeopático](#)  
Sérgio E. Furuta, Luc L.M. Weckx, Cláudia R. Figueiredo

[PDF](#)  
164-173

[O medicamento homeopático provoca efeitos adversos ou agravações medicamento-dependentes?](#)  
Flávio Dantas

[PDF](#)  
174-182

[O medicamento homeopático provoca sintomas em voluntários aparentemente sadios? A contribuição brasileira ao debate sobre os ensaios patogenéticos homeopáticos](#)  
Flávio Dantas

[PDF](#)  
183-206



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](#).

## EDITORIAL

**Aos que clamam pelas evidências científicas em homeopatia****Marcus Zulian Teixeira****Editor Convidado, Dossiê Especial: “Evidências Científicas em Homeopatia”**

Ao discorrermos sobre a homeopatia em diversas situações, frequentemente notamos que as pessoas reagem com manifestações de desconfiança, questionando sua comprovação científica e a validade terapêutica do método. Proclamada em todos os meios, de forma indistinta e reiterada, a falácia ou pós-verdade de que “não existem evidências científicas em homeopatia” acaba se incorporando ao inconsciente da coletividade, servindo como estratégia para aumentar preconceitos e radicalizar posicionamentos contrários a essa prática médica bissecular.

Fruto da desinformação ou da negação dos estudos que fundamentam o modelo homeopático em vários campos da ciência, esse preconceito se retroalimenta de tempos em tempos com matérias e artigos depreciativos publicados nas mídias e redes sociais, as quais, raramente, divulgam os trabalhos com resultados favoráveis à homeopatia. Com o intuito de esclarecer a classe médica e a sociedade em geral, buscando desmistificar posturas dogmáticas culturalmente arraigadas, a Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP) elaborou o presente Dossiê Especial, “Evidências Científicas em Homeopatia”, contando com o apoio da Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB) e da Associação Paulista de Homeopatia (APH) em sua divulgação na *Revista de Homeopatia* da APH.

Além de trazer o panorama mundial da homeopatia como especialidade médica e de sua inclusão nos currículos das faculdades de medicina, o dossiê aborda outras revisões sobre as linhas de pesquisa que fundamentam os pressupostos homeopáticos, a saber: princípio da similitude terapêutica, experimentação patogenética homeopática, emprego de medicamentos dinamizados (ultradiluições) e individualizados segundo a totalidade sintomática característica do binômio doente-doença. Analogamente, a eficácia e a segurança do tratamento homeopático estão evidenciadas na descrição de ensaios clínicos randomizados e placebos-controlados, assim como em revisões sistemáticas e metanálises.

Abrindo o dossiê, a revisão “Homeopatia: um breve panorama desta especialidade médica” aborda os aspectos históricos, sociais e políticos da institucionalização da homeopatia no Brasil e sua incorporação aos sistemas de atenção à saúde, descrevendo fatores que levam a população a buscar essa forma de tratamento. Na revisão sobre o “Panorama mundial da educação médica em terapêuticas não convencionais”, destaca-se a importância dedicada à incorporação do ensino da homeopatia e da acupuntura nos currículos das faculdades de medicina de inúmeros países, em vista do interesse crescente da população em sua utilização e,

· Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP).

consequentemente, da classe médica em seu aprendizado, com propostas direcionadas a estudantes, residentes, pós-graduandos e médicos.

Embasando cientificamente o princípio da similitude terapêutica no estudo sistemático do efeito rebote dos fármacos modernos, a revisão “Fundamentação científica do princípio de cura homeopático na farmacologia moderna” engloba centenas de estudos publicados em periódicos científicos de impacto que atestam a similaridade de conceitos e manifestações entre o fenômeno rebote e a reação vital ou ação secundária do organismo despertada pelo tratamento homeopático. Ampliando essa fonte de evidências, descreve o uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude, empregando o efeito rebote (reação paradoxal do organismo) de forma curativa.

Justificando a plausibilidade do emprego de medicamentos dinamizados (ultradiluídos) pela homeopatia, o dossiê reúne 3 revisões que demonstram o progresso da pesquisa básica em homeopatia nas últimas décadas, descrevendo centenas de experimentos e dezenas de linhas de pesquisa que atestam o efeito das ultradiluições em modelos físico-químicos e biológicos (*in vitro*, plantas e animais): “A solidez da pesquisa básica em homeopatia”, “Efeito de ultradiluições homeopáticas em modelos *in vitro*: revisão da literatura” e “Efeito de ultradiluições homeopáticas em plantas: revisão da literatura”.

Comprovando que os efeitos positivos do tratamento homeopático não são, exclusivamente, ‘efeitos placebo’ como se repete indiscriminadamente, a revisão “Pesquisa clínica em homeopatia: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados controlados” relata os resultados positivos observados em dezenas de ensaios clínicos homeopáticos placebos-controlados para condições clínicas diversas, assim como em revisões sistemáticas e metanálises. Esses resultados são exemplificados em 2 ensaios clínicos realizados em importantes instituições de pesquisa brasileiras: “Estrogênio potencializado no tratamento homeopático da dor pélvica associada à endometriose: Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado” e “Estudo clínico, duplo-cego, randomizado, em crianças com amigdalites recorrentes submetidas a tratamento homeopático”.

Evidenciando a segurança do tratamento homeopático, a revisão “O medicamento homeopático provoca efeitos adversos ou agravões medicamento-dependentes?” demonstra, em ensaios clínicos placebos-controlados, que os medicamentos homeopáticos produzem mais efeitos adversos do que o placebo, embora os mesmos sejam leves e transitórios. Finalizando, a revisão “O medicamento homeopático provoca sintomas em voluntários aparentemente sadios? A contribuição brasileira ao debate sobre os ensaios patogenéticos homeopáticos” discorre sobre o desenvolvimento histórico e o estado da arte da experimentação patogenética homeopática, utilizada para se evidenciar as propriedades curativas das substâncias (efeitos patogenéticos em indivíduos sadios) que possibilitam a aplicação do princípio da similitude terapêutica.

Apesar das dificuldades e limitações existentes para o desenvolvimento de pesquisas na área, tanto pelos aspectos metodológicos quanto pela ausência de apoio institucional e financeiro, o conjunto de estudos experimentais e clínicos citados, que fundamentam os pressupostos homeopáticos e confirmam a eficácia e a segurança da terapêutica, é prova inconteste de que “existem evidências científicas em homeopatia”, ao contrário do preconceito falsamente disseminado. No entanto, novos estudos

devem continuar a ser desenvolvidos, para aprimorar a prática clínica e elucidar aspectos singulares ao paradigma homeopático.

Com a elaboração e a divulgação do presente dossiê, sob os auspícios da Câmara Técnica de Homeopatia do CREMESP, esperamos esclarecer e sensibilizar os colegas de profissão sobre a validade e a importância do emprego da homeopatia como prática médica adjuvante e complementar às demais especialidades, segundo princípios éticos e seguros, a fim de se ampliar o entendimento do processo de adoecimento humano e o arsenal terapêutico, incrementar o ato médico e sua resolutividade nas doenças crônicas, minimizar os efeitos adversos dos fármacos modernos e fortalecer a relação médico-paciente, dentre outros aspectos. Dessa forma, poderemos trabalhar unidos em torno da “mais elevada e única missão do médico que é tornar saudáveis as pessoas doentes, o que se chama curar” (Samuel Hahnemann, *Organon da arte de curar*, § 1).

## Homeopatia: um breve panorama desta especialidade médica

**Marcelo Pustiglione<sup>1</sup>; Eduardo Goldenstein<sup>2</sup>; Y. Moisés Chencinski<sup>3</sup>.**

### Resumo

A homeopatia é uma prática médica bicentenária que ao longo de sua história tem demonstrado resolutividade, baixo custo, amplo alcance e incontestável aceitação social. Estima-se que, na atualidade, cerca de 500 milhões de pessoas utilizam a homeopatia como forma terapêutica em todo o mundo. Isso representa cerca de 7% da população mundial. Entretanto, ainda existem problemas de harmonização entre a homeopatia e as formas terapêuticas hegemônicas que precisam ser devidamente equacionados e resolvidos. Este artigo objetivou contextualizar a homeopatia como ciência e arte no Brasil e no mundo. Foram analisados alguns aspectos relevantes, tais como: o perfil das pessoas que utilizam a homeopatia como opção de tratamento e os motivos que as levaram a isso; e a contextualização histórica e social da inclusão da homeopatia nos sistemas de atenção à saúde e de ensino. Concluiu-se que a homeopatia se caracteriza como um sistema ético de medicina que oferece um tipo de tratamento sistêmico, seguro e com ótima relação custo-benefício para os indivíduos doentes. O mesmo deveria estar inserido nas universidades, nas faculdades de medicina e no sistema de atenção à saúde das pessoas, em qualquer nível de complexidade, garantindo assim sua histórica caracterização como especialidade médica.

### Palavras-chave

Homeopatia; Medicina; Medicina clínica; Assistência à saúde

## Homeopathy: a brief description of this medical specialty

### Abstract

Homeopathy is a medical approach with 200 years of history; along this time it demonstrated its ability to solve problems, with low cost, broad scope and unquestionable social acceptance. According to estimates, approximately 500 million people use homeopathy worldwide, corresponding to about 7% of the world population. However, there are still hindrances to its integration to conventional medicine that need to put into perspective and removed. The aim of the present article is to contextualize homeopathy as a science and an art in Brazil and worldwide. We analyzed some relevant aspects, such as profile of users, their reasons to choose homeopathy and historical and social contexts for the inclusion of homeopathy in healthcare and educational systems. We conclude that homeopathy is an ethical medical system that provides systemic and safe treatment to patients, with optimal cost-benefit ratio. Homeopathy should be included in universities, schools of medicine and

---

<sup>1</sup> Médico especialista em Homeopatia e Medicina do Trabalho; Professor Livre Docente em Clínica Homeopática, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). <sup>2</sup> Médico especialista em Pediatria, Medicina Psicossomática e Homeopatia; Mestre e Doutor em Psicologia Clínica. <sup>3</sup> Médico especialista em Homeopatia e Pediatria. Integrantes da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). ☐ [cepah.marcelo@gmail.com](mailto:cepah.marcelo@gmail.com)

all levels of the healthcare system, thus ensuring its historical nature as a medical specialty.

**Keywords**

Homeopathy; Medicine; Clinical medicine; Health care

## Introdução

Há décadas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) vem apoiando a inclusão das chamadas “práticas alternativas de tratamento” no sistema de atenção à saúde das pessoas. Estas práticas recebem a denominação de “medicina tradicional e complementar” (MTC). No que diz respeito à MTC, cuja missão é “ajudar a salvar vidas e melhorar a saúde”, a OMS vem facilitando sua inserção nos sistemas de saúde, elaborando diretrizes, estimulando a “investigação clínica sobre segurança e eficácia” e “atuando como centro coordenador para facilitar o intercâmbio de informação” [1].

Em seu discurso na Conferência Internacional sobre MTC (Nova Delhi, Índia, fevereiro de 2013), a Dra. Margaret Chan, Diretora Geral da OMS, aponta por que estas terapias estão sendo consideradas como uma parte importante do sistema de saúde. Segundo ela, usuários de serviços de saúde em todo o mundo têm demonstrado interesse crescente pela MTC e, em decorrência, este segmento passou a desempenhar papel importante no desenvolvimento econômico de alguns países, reduzindo gastos sanitários. Além disso, tem havido grande progresso na investigação e no desenvolvimento de conhecimento na área. Decorre daí o entendimento da OMS sobre a necessidade de uma “integração mais estreita” da MTC nos sistemas de saúde e, para isso, “as instâncias normativas e os usuários deveriam examinar de que maneira isso deve ser viabilizado” [1].

Falando sobre a integração da MTC com a medicina hegemônica, Margaret Chan afirma que “Os dois sistemas de medicina (...) não precisam se chocar. No contexto dos cuidados de saúde primários, eles podem se misturar numa harmonia benéfica, usando as melhores características de cada sistema e compensando certas fraquezas de cada um. Isso não é algo que acontecerá sozinho. Decisões políticas deliberadas têm de ser tomadas. Mas pode ser feito com sucesso” [1].

A homeopatia é tradicionalmente incluída entre as MTC, caracterizando-se, porém, como a que mais se aproxima da prática da clínica médica ocidental; vem daí sua grande importância social e corporativa. Trata-se de uma prática médica bicentenária, idealizada e organizada pelo médico alemão Samuel Hahnemann (nascido em 10 de abril de 1755, Meissen, Alemanha; falecido em 2 de julho de 1843, Paris, França) caracterizada por sua resolutividade, baixo custo, amplo alcance e incontestável aceitação social [2-10].

Desde 1796, quando começou a ser praticada na Saxônia, até os dias de hoje, ou seja, ao longo de 220 anos, o saber acumulado tem mostrado que esta práxis clínica e terapêutica tem potencial para melhorar a saúde das pessoas, não apenas a um custo menor que o da prática hegemônica, mas também e especialmente, sem efeitos colaterais adversos [5].

Entendemos que ao fazermos uma imersão no estudo da fundamentação teórica e prática da homeopatia, pode-se observar que esta prática clínica e terapêutica se caracteriza como um sistema ético de medicina que oferece para as pessoas doentes um tipo de tratamento sistêmico, seguro e com ótima relação custo-benefício. O médico homeopata, ao prescrever o melhor tratamento (projeto terapêutico) indicado para cada caso e para cada momento da história da doença (tratamento centrado na individualidade) cumpre na integralidade o princípio bioético da beneficência e não

maleficência. Garantindo à pessoa doente e a seus familiares ou responsáveis a informação de todos os aspectos relacionados ao tratamento (partilha do poder) cumpre o princípio da autonomia. E, levando a homeopatia para as unidades da rede básica de atenção à saúde alinha-se aos princípios da universalidade e justiça [11].

Desta forma, é racional acreditar que sua implantação adequada nos sistemas nacionais de saúde permite que as pessoas doentes possam dispor desta opção terapêutica, que, dependendo do caso, pode ser a única forma de tratamento ou ser utilizada de forma integrativa e complementar a outras terapêuticas.

A experiência tem mostrado que a integração da homeopatia e da terapêutica hegemônica é extremamente útil na promoção da saúde e para as pessoas acometidas por doenças crônicas [12]. Além disso, tem-se observado também que ela pode contribuir para o tratamento de doenças agudas [12].

Porém, não podemos negar que existem problemas de harmonização entre estas duas formas de tratar, que precisam ser devidamente equacionados e resolvidos.

Apesar de todas as dificuldades e contrapropagandas, estima-se que, na atualidade, em todo o mundo, cerca de 500 milhões de pessoas utilizam a homeopatia como forma terapêutica [12]. Isto representa cerca de 7% da população mundial, estimada em cerca de 7,3 bilhões de pessoas em julho de 2016 [13].

Em decorrência, o aumento da demanda pela homeopatia observado em muitos países do mundo [12] vem resultando no aumento das necessidades educacionais desta ciência. Nos países que compõem a União Europeia, a homeopatia já está parcialmente regulamentada. Em 6 dos 22 países ela está integrada no sistema de saúde; em 9, os estudantes de medicina familiarizam-se com a homeopatia por meio de cursos de introdução; e, em 18, o diploma de pós-graduação em homeopatia é reconhecido oficialmente. A Índia continua na liderança de infraestrutura de ensino e formação. Cerca de 260 faculdades incluem cursos de graduação em homeopatia em seu currículo e existem cerca de 70 cursos de pós-graduação disponíveis nessa área do conhecimento [12].

Assim, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão descritiva das publicações que abordam o perfil das pessoas que buscam a homeopatia como forma de tratamento e os fatores que as levaram a esta decisão. Além disso, a partir dos dados levantados, buscou-se elaborar breve relato sobre a inclusão da homeopatia na sociedade brasileira e nos sistemas de atenção à saúde e ensino, desde sua introdução no país até os dias de hoje, com foco particular no Estado de São Paulo.

## **Métodos**

Foi realizada, em fevereiro de 2017, busca na literatura de documentos contemporâneos e retrospectivos considerados, pelos critérios de origem e autoria, cientificamente autênticos. Foram consideradas como marcos referenciais as publicações da Liga Medicorum Homoeophatica Internationalis (Liga Médica Homeopática Internacional ou LMHI), *Scientific Framework of Homeopathy. Evidence Based Homeopathy* (2014) [12], e o dossiê *Homoeopathy: science of gentle healing*,

elaborado por comitê designado pelo Ministry of AYUSH (Ayurveda, Yoga & Naturopathy, Unani, Siddha and Homoeopathy), Governo da Índia, New Delhi (2015) [14].

Na busca de artigos, textos, publicações e documentos, foram também consultadas bases de dados (Bireme e SciELO) utilizando as palavras-chave “homeopathy”, “clinical medicine” e “delivery of health care”, nos idiomas português, inglês e espanhol. Informações sobre associações e instituições representativas (Associação Paulista de Homeopatia - APH; Associação Médica Homeopática Brasileira - AMHB; Departamento de Publicações do Instituto Hahnemanniano do Brasil - Dpub-IHB) e outras mídias relacionadas à homeopatia foram obtidas nos sítios oficiais dessas entidades. Informações históricas também foram buscadas nos sites da Fiocruz, da Universidade de São Paulo e do jornal *O Globo*. Os Diários Oficiais foram pesquisados na plataforma Google.

Em seguida, realizou-se uma análise documental e, dentre as informações levantadas, foram consideradas as mais relevantes para a elaboração deste artigo, em cumprimento ao objetivo proposto. Na redação, algumas informações foram organizadas em tabelas segundo ordem cronológica e, quando necessário, por tema.

Sobre os marcos referenciais, esclarecemos que, em 2014, a Liga Médica Homeopática Internacional (LMHI), em parceria com o Comitê Europeu de Homeopatia (Bélgica) e com o Conselho Central de Investigação Homeopática (Índia), fundamentada em publicações anteriores e nos trabalhos apresentados em seu 69º Congresso (Paris, França, julho de 2014), elaborou um panorama científico da homeopatia, com o objetivo principal de firmar a posição desta prática clínica e terapêutica, contextualizando-a no mundo de hoje, e, desta forma, torná-la mais visível globalmente e, particular e especialmente, no universo médico [12]. Em 2015, o governo da Índia - país no qual a homeopatia está envolvida nos sistemas de atenção à saúde, ensino e pesquisa - designou um comitê para elaborar um dossiê que proporcionasse uma visão ampla e atualizada da homeopatia “a partir de uma breve introdução à ciência, à sua rede, infraestrutura e status em várias partes do mundo, com especial ênfase para a Índia” [14]. Importante salientar que esta publicação contou com corpo de referees locais e internacionais - França, Reino Unido, EUA, Hungria e Brasil, este representado por Flavio Dantas e Silvia Waisse.

## Resultados

De um total de aproximadamente 150 documentos levantados, foram excluídos aqueles sem referência confiável de origem e autoria, com temas repetidos e textos comuns a outros, restando selecionados 43 que se encontram devidamente referidos no texto e compõem a bibliografia deste artigo. Com base nesse material, foi levantado o perfil das pessoas que buscam a homeopatia como forma de tratamento e os fatores que as levaram a esta decisão. Foi também elaborado um breve panorama da homeopatia no Brasil, com foco particular no Estado de São Paulo.

### ***Perfil das pessoas que buscam e utilizam a homeopatia como forma de tratamento***

A partir de levantamento de artigos produzidos na Europa, EUA, Índia e Brasil [15-27],

o *Scientific Framework of Homeopathy: Evidence Based Homeopathy* traça o perfil das pessoas que, nos dias de hoje, buscam e utilizam a homeopatia como forma de tratamento. Foi observado tratarem-se de pessoas com altos níveis de escolaridade e educação, situadas na faixa etária entre 33 e 55 anos, com estilo de vida saudável e atitude positiva em relação à terapêutica [12]. Em síntese, os fatos observados e relatados indicam que quem se vale de tratamento homeopático nos dias de hoje é capaz de fazer uma escolha informada. E é desejável que a escolha de qualquer terapêutica seja feita dessa forma!

### ***Fatores que levam as pessoas doentes a buscar a homeopatia como forma de tratamento***

No panorama elaborado pela LMHI são relatados também quais fatores determinaram a busca dessa opção terapêutica. Com base em estudos realizados principalmente na Europa [15,16,18,19,21,23,24,26,28] são apontados os seguintes determinantes: (a) Preocupação com os efeitos colaterais dos outros métodos de tratamento; (b) Falta de resultado dos tratamentos convencionais ou desejo de evitar este tipo de tratamento por longo prazo; (c) Experiências positivas nas consultas; (d) Preferência pessoal ou tradição familiar; (e) Custo menor; (f) Bem-estar geral; (g) Crença tradicional no conceito imaterial ou holístico; (h) Conscientização sobre a falta de papel dos antibióticos nas doenças virais; e (i) Desconfiança em relação à medicina convencional [12].

Pode-se inferir que a opção pela homeopatia se deve, em parte, à crescente percepção, pelos que a adotam como opção de tratamento, de suas virtudes como terapêutica com visão sistêmica, por ser isenta de efeitos adversos e pela relação custo-efetividade, mas também, em parte, devido à crescente desconfiança em relação às práticas oferecidas pela medicina convencional [12].

Neste sentido, o dossiê *Homoeopathy: science of gentle healing* observa que “tato, simpatia e compreensão são esperados do médico, pois o paciente não é mera coleção de sintomas, sinais, funções desordenadas, órgãos danificados e emoções perturbadas” [14] (...) a pessoa doente é “um ser humano, temeroso, esperançoso buscando alívio, ajuda e tranquilidade (...)” [14]. Estes requisitos são aplicáveis na integralidade na prática homeopática, uma vez que “o objetivo da homeopatia não é apenas combater doenças individuais numa pessoa, mas compreendê-la como um todo e aliviá-la de suas queixas” [14].

Para reforçar esta tendência de busca da homeopatia como opção terapêutica, o documento afirma que, apesar destas milhares de observações e relatos necessitarem de “(...) ensaios de controle pragmáticos e aleatórios, (...) ao longo dos anos, os medicamentos homeopáticos têm sido utilizados com sucesso no tratamento de várias condições, tais como doenças pépticas, ansiedade, dermatite atópica, autismo, distúrbios comportamentais, fraturas, conjuntivite, varicela, depressão, dismenorreia, dores de cabeça, herpes zoster, gripe (...) fobias, cálculos renais (...) cólicas ou dores da dentição em crianças (...)” [14]. Este relato está baseado no atendimento de cerca de 1,1 milhão de pessoas que buscam cuidados primários em dispensários homeopáticos em Nova Delhi [14]. Os autores relatam, também, que a homeopatia é usada em casos de câncer, HIV/AIDS e doenças terminais, com o objetivo de proporcionar cuidados paliativos sintomáticos e melhorar a qualidade de vida das pessoas doentes [14]. A notícia promissora deste documento é que “(...) estudos têm gerado evidências a favor da homeopatia, mesmo através de ensaios de controle randomizado e meta-análises

em muitas condições como diarreia e infecções do trato respiratório em crianças (...) febre do feno, queixas da menopausa, doenças musculoesqueléticas, osteoartrite, rinofaringite (...) artrite reumatoide (...)” [14].

### **Vantagens da homeopatia**

Após apresentar amplo material atualizado e rigorosamente analisado, sobre pesquisas básicas, ensaios clínicos e revisões da literatura, o dossiê indiano conclui que o tratamento com medicamentos homeopáticos traz como vantagens: (a) “(...) ser seguro, eficaz e baseado em substâncias naturais”; (b) por utilizar “(...) substâncias simples em microdoses, os medicamentos não estão associados com qualquer efeito tóxico e podem ser utilizado com segurança em mulheres grávidas, mães lactantes, lactentes e crianças e na população geriátrica”; (c) nas infecções, “pelo fato dos medicamentos homeopáticos não agirem diretamente sobre os microrganismos e sim sobre o sistema imune (autoprotetor) para combater o processo da doença (...) não se conhece resistência microbiana a homeopáticos”; (d) “o modo de administração de medicamentos homeopáticos é simples (...)”, não sendo utilizados “(...) métodos invasivos (...)” e, além disso, “(...) os medicamentos são altamente palatáveis, aumentando assim sua aceitação”; (e) “a falta de diagnóstico confirmado não representa um obstáculo para iniciar o tratamento com medicamentos homeopáticos”; (f) “a abordagem individualizada do tratamento está em consonância com a crescente tendência do tratamento preconizado na era moderna”; (g) “remédios homeopáticos não viciam: uma vez que o alívio ocorre, a pessoa doente pode facilmente parar de tomá-los”; e (h) “a relação custo-benefício do tratamento homeopático é comparativamente melhor do que a de outros sistemas terapêuticos” [14].

### **A inclusão da homeopatia na sociedade e nos sistemas de atenção à saúde e ensino no Brasil, com foco especial no Estado de São Paulo**

“A história da homeopatia no Brasil tem (...) mais de 150 anos, quer se considere a valiosa contribuição de Benoit Jules Mure ou a atuação de Émile Germon, ambos franceses” [29]. Hoje em dia, existem evidências de que esta história já ultrapassou os 180 anos, considerando os registros de atividade homeopática do médico suíço Frederico Jahn que, “já em 1836 defendeu uma tese intitulada ‘Exposição da doutrina homeopática’ junto à Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro” [30]. A relevância deste fato não pode ser enfatizada o suficiente, considerando que essa tese foi defendida apenas quatro anos depois da criação das faculdades de medicina da Corte e da Bahia. Além disso, Jahn influenciou o médico Domingos de Azeredo Coutinho de Duque Estrada (1812-1900), que relatava “que seu primeiro contato com a homeopatia foi, precisamente, mediado por Jahn, que lhe forneceu os primeiros livros para seu estudo” e que enfrentando epidemia de escarlatina na cidade “(...) se supunha o único homeopata no Rio de Janeiro... pois os Srs. Drs. Mure e Lisboa ainda aqui não exerciam a nova doutrina” [30].

Antes de entrar para a história da homeopatia brasileira, Émile Germon estivera no Brasil como pesquisador, recrutado por José Bonifácio de Andrade e Silva (1763-1838), o “Patriarca da Independência”, naturalista, estadista e poeta brasileiro, no início da década de 1820, retornando em 1837, já praticando a homeopatia [30]. “Germon é autor do primeiro texto homeopático publicado no Brasil (*Manual Homeopático*, 1843), a partir de contatos pessoais com Hahnemann em Paris e da experiência com a terapêutica praticada no Brasil desde a volta da Europa em 1837” [29]. Apesar dessas evidências, “a literatura é unânime em apontar Benoit Jules Mure (1809-1858) como o

introdutor da homeopatia no Brasil" [30]. Conhecido no Brasil como Bento Mure, desembarcou na cidade do Rio de Janeiro em 21 de novembro de 1840. Por este motivo, nesse dia, comemora-se o Dia Nacional da Homeopatia. Apesar da discussão a respeito de quem foi o introdutor dessa práxis clínica, deve ser salientada a importância de Mure não apenas na divulgação da homeopatia, como também na estruturação de ambulatórios destinados ao atendimento de doentes pobres e escravos, fato que lhe valeu o apelido de "o médico do povo". Neste mister, contou com a parceria do cirurgião português, naturalizado brasileiro, João Vicente Martins (1808-1854). Em 1843, foi fundada na cidade do Rio de Janeiro a primeira farmácia homeopática brasileira, a *Botica Homeopática Central* [29-31].

No Brasil, a homeopatia é reconhecida como prática médica desde o final do século XIX, sendo objeto de citação no Decreto Imperial nº 9.554 de 3 de fevereiro de 1886, fundamentando e apoiando a oficialização das farmácias homeopáticas [32].

Nessa época, os médicos estavam organizados na denominada Sociedade de Medicina e Cirurgia, criada em 1829, e que atuava como aliada do Estado na elaboração de normas sanitárias e no combate a doenças [33]. Esta sociedade representava as duas especialidades: "a medicina", que albergava os clínicos praticantes da alopata (ventosas, clisteres, sangrias e algumas substâncias catárticas, eméticas, expectorantes, esfoliantes e exutórias, por exemplo) e "a cirurgia", que reunia os médicos intervencionistas e parteiros. A homeopatia, 11 anos depois, surge, então, como uma "terceira prática", caracterizando-se, assim, como uma das mais antigas especialidades no Brasil. Segundo Alencastro, "Eram homeopatas dois dos cinco médicos que clinicavam em Campinas em 1857" [29]. Em 1886, Pedro Ernesto Albuquerque de Oliveira publicou o primeiro livro médico impresso em São Paulo, *Da Febre Typhoide e Enfermidades Sobrevenientes no Brasil e seu Tratamento Homeopático* [29].

Desde então, os médicos homeopatas, através de suas associações regionais, vêm participando ativamente no processo de formação de profissionais especialistas na área, tendo sido responsáveis, também, pela formação dos primeiros farmacêuticos, cirurgiões dentistas e médicos veterinários dentro desta área de conhecimento.

O impacto da recém-chegada homeopatia na sociedade brasileira da segunda metade do século XIX foi quase imediato. E este fato pode ser observado na literatura romântica brasileira. Em seu célebre romance *A Moreninha*, publicado em 1844 (ano de formatura do autor em medicina, profissão que nunca praticou), Joaquim Manuel de Macedo (1820-1882) narra, no capítulo XIII, "Os quatro em conferência", o embate entre 4 estudantes de medicina sobre qual das práticas, a alopática ou a homeopática, deveria ser utilizada no tratamento de uma empregada da casa que havia bebido mais do que deveria [34]. Fenômeno análogo pode ser observado no início do século XX. A celebridade envolvida é José Bento Monteiro Lobato (1882-1948), nosso maior representante na literatura infantil, tendo em *O Sítio do Pica-pau Amarelo* a sua maior obra. Lobato vai além, advogado e crítico social, entra na seara da relação custo-benefício ao relatar, em 1912, por meio de carta dirigida a seu amigo Moura Rangel, a diferença nos gastos com a terapêutica convencional e a homeopática, no tratamento da rinite atrófica de seu filho que "sarou de tudo (...) da rinite (...) do ouvido (...)" após tomar algumas poucas doses de *Mercurius* seguidas por uma dose de *Sulphur*: "(...) preço da cura: mil reais (...) [valor nos dias de hoje: entre 40 e 60 reais] (...) Pela alopata, em troca da não cura, várias consultas médicas, viagens a São Paulo, drogas insuflantes e aparelho insuflador e a desesperança" [35].

Em 1909, na cidade de São Paulo, “(...) os Drs. Alberto Seabra, Murtinho Nobre, Afonso Azevedo, Militão Pacheco e Leopoldo Ramos fundaram (...) o Dispensário Homeopático São Paulo (...) destinado ao atendimento homeopático gratuito” [36].

Em 1912 foi fundada a Faculdade Hahnemanniana do Instituto Hahnemanniano do Brasil, “com um curso de medicina nos moldes da época, e que forma médicos aptos a exercer ambas as terapêuticas (alopática e homeopática)” [37]; em 1916, funda-se o Hospital Hahnemanniano.

Em 25 de setembro de 1918, o Decreto Legislativo nº 3.540 autoriza o Instituto Hahnemanniano do Brasil a “habilitar médicos homeopatas” [29]. Desta forma, em 2018, o reconhecimento da prática homeopática como ato médico e a formação de especialistas completará 100 anos.

Em 1926, sob a presidência do médico homeopata e professor universitário José Galhardo, foi realizado na cidade do Rio de Janeiro o I Congresso Brasileiro de Homeopatia. A propósito, em 2018, na cidade de Curitiba, será realizada a XXXIV edição deste evento nacional, que cumprirá então 98 anos de história, mantendo, desde a década de 70 do século passado, regularidade bienal [38].

Tabela 1. Congressos Brasileiros de Homeopatia (CBH): uma brevíssima resenha de 90 anos de história [38]

CBH nº	Ano de realização	Cidade sede	Presidente
I	1926	Rio de Janeiro-RJ	Dr. José Emygdio Rodrigues Galhardo
II	1950	Rio de Janeiro-RJ	Dr. Amaro Azevedo
III	1952 <sup>(1)</sup>	São Paulo-SP	Dr. Alfredo Di Vernieri
IV	1952 <sup>(1)</sup>	Porto Alegre-RS	Dr. David Castro
V	1954	Rio de Janeiro-RJ	Dr. Amaro Azevedo
VI	1957	Salvador-BA	Dr. Murillo Soares da Cunha
VII	1958 <sup>(2)</sup>	Rio de Janeiro-RJ	Dr. Alberto Soares de Meirelles
VII	1959 <sup>(2)</sup>	Porto Alegre-RS	Informação indisponível na literatura
VIII	1961	Curitiba-PR	Dr. Waldomiro Pereira
IX	1962	Rio de Janeiro-RJ	Dr. José Carneiro
X	1965	Rio de Janeiro-RJ	Dr. Jaime Treiger
XI	1966	Rio de Janeiro-RJ	Dr. Mario Magalhães Pecego
XII	1972	São Paulo-SP	Dr. Abrahão Brickmann
XIII	1977 <sup>(3)</sup>	Rio de Janeiro-RJ	Dr. Mario Magalhães Pecego
XIV	1978	São Paulo-SP	Dr. Alfredo Castro
XV	1980 <sup>(4)</sup>	Petrópolis-RJ	Dr. Roberto Andrade da Costa
XVI	1982	Curitiba-PR	Informação indisponível na literatura
XVII	1984	Salvador-BA	Dra. Maria Amélia Soares da Cunha
XVIII	1986	São Paulo-SP	Dr. Waltencir Linhares
XIX	1988	Gramado-RS	Dra. Ângela Augusta Lanner Vieira
XX	1990 <sup>(5)</sup>	Vitória-ES	Dr. Ediron Pinho Carpes
XXI	1992	Belo Horizonte-MG	Dr. José de Schembri
XXII	1994	Curitiba-PR	Dr. Marco Antônio Bessa
XXIII	1996	Campo Grande-MS	Dr. José Roberto Campos de Souza
XXIV	1998	Gramado-RS	Dr. Érico Dorneles
XXV	2000	Rio de Janeiro-RJ	Dr. Francisco Vargas de Oliveira Villela
XXVI	2002	Natal-RN	Dra. Maria Adelaide Guedes Bezerra
XXVII	2004	Brasília-DF	Dr. Divaldo Dias Mançano
XXVIII	2006	Florianópolis-SC	Dra. Paloma Arias
XXIX	2008	São Paulo-SP	Dr. Ariovaldo Ribeiro Filho

<b>XXX</b>	2010	Recife-PE	Dra. Odimariles de Melo Souza Dantas
<b>XXXI</b>	2012	Belo Horizonte-MG	Dr. Mario Cabral
<b>XXXII</b>	2014	São Paulo-SP	Dr. Ariovaldo Ribeiro Filho
<b>XXXIII</b>	2016	Campo Grande-MS	Dr. Luiz Darcy G. Siqueira

• Há registros da realização de 2 CBH no mesmo ano (o III e o IV); Há registro de realização de dois CBH.<sup>10</sup>  
 Fato histórico: realizado o I Encontro Nacional de Estudantes Interessados em Homeopatia (I ENEIH); Fato histórico: a homeopatia é reconhecida com uma especialidade médica; <sup>11</sup> Fato histórico: realização da primeira prova para obtenção de Título de Especialista em Homeopatia – Convênio CFM/AMB/AMHB.

Em 1936, no dia 5 de junho, 6 anos após a fundação da Associação Paulista de Medicina, é fundada na cidade de São Paulo, a Associação Paulista de Homeopatia (APH) com o objetivo de “divulgar a doutrina hahnemanniana”, firmando-se como uma das mais antigas dentre as associações de especialidades médicas. Em 1970, a APH inaugura sua sede própria [39].

Em 8 de julho de 1952, a Lei nº 1552, publicada no Diário Oficial da União em 13 de julho de 1952, obriga o ensino de noções de farmacotécnica homeopática em todas as faculdades de farmácia do país [40]. Ficavam, assim, bem delimitados os espaços éticos das profissões envolvidas: a prática clínico-terapêutica homeopática como atribuição dos médicos, e a farmacotécnica homeopática, como atribuição dos farmacêuticos.

Em decorrência, em 1976, o Decreto nº 78.841 aprova a “Parte Geral” da Farmacopeia Homeopática Brasileira [41] e, em 4 de junho de 1980, a Resolução nº 1.000 do Conselho Federal de Medicina [42] inclui a homeopatia como uma especialidade médica **“única, indivisível”** e, que **“como tal, deve ser exercida por médicos devidamente qualificados”**, referendando o Decreto Legislativo 3.540/1918 (ênfase dos autores).

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) 1.000/1980 foi ratificada pela Resolução nº 1.295 de 1989 e pela Resolução nº 1.634 de 2002 [43], modificada pela Resolução CFM nº 1.659/2003 [44], com nova redação do Anexo II dada pela Resolução CFM nº 1.763 de 2005 [45], tendo a nova redação sido aprovada pela Resolução CFM nº 1.785/2006 [46], parcialmente alterada pela Resolução CFM nº 1.970/2011 [47].

Desde 1988, com a estruturação nacional da Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB), esta, através de convênio com a Associação Médica Brasileira (AMB) e o Conselho Federal de Medicina (CFM), passou a ser responsável pela avaliação dos candidatos, por meio de prova, para concessão do Título de Especialista em Homeopatia (TEH). Nos termos da Resolução 1.000/1980 do CFM, posteriormente ratificada, a concessão de TEH dá-se por meio de formação de 2 anos, realizada em cursos de especialização em homeopatia participantes do Conselho de Entidades Formadoras (CEF) da AMHB e fiscalizados pela Comissão Científica e de Avaliação de Cursos da AMHB. Somente após conclusão e aprovação, o médico poderá pleitear a realização da prova para obtenção do TEH.

De acordo com a publicação conjunta elaborada pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e os Conselhos Regional e Federal de Medicina, intitulada *Demografia Médica - 2015* [48], a homeopatia era a 26<sup>a</sup> especialidade médica, dentre as 53 existentes, em número de profissionais formados. Em 2013, havia 2.458 TEH registrados no CFM, 445 dos quais concedidos para médicos com título de especialista

em pediatria, caracterizando-se assim como a terceira segunda especialidade dos pediatras, perdendo apenas para alergia e medicina do trabalho [43]. Cerca de 20% dos especialistas titulados em medicina da família e comunidade também tinham TEH [49].

Em 1977, Anna Kossak, médica homeopata paranaense atuando na cidade de São Paulo, foi aprovada em concurso público para Livre-Docência em Clínica Homeopática pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Em 1988, também por meio de concurso público, recebeu o título de Professora Titular de Clínica Homeopática pela mesma universidade.

Em 1979, foi fundada a Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB), filiada à Associação Médica Brasileira (AMB), com a finalidade de representar e apoiar os interesses da classe médica homeopática brasileira nas questões científicas, éticas, sociais, econômicas e jurídicas [50]. Esta associação se mantém atuante até os dias hoje, tendo, atualmente, como presidente por 2 gestões consecutivas o médico homeopata Ariovaldo Ribeiro Filho, da cidade de São Paulo.

No início dos anos 80 do século XX, nasce de forma sistemática a pesquisa em homeopatia no país. São referidos como marcos histórico: o Instituto Homeopático François Lamasson “sob a responsabilidade do Dr. Izao Carneiro Soares, associado ao Dr. Gilberto Pozzeti, então professor da Faculdade de Farmácia de Araraquara, UNESP” [51]; “(...) pesquisadores homeopatas trabalhando com pesquisa acadêmica no mesmo período, como os doutores Marcelo Pustiglione (Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo) e Mário Sposati (Centro de Saúde Experimental da Barra Funda, São Paulo) relacionada à eficiência e eficácia de tratamentos homeopáticos, utilizando como campo programas de homeopatia em serviços públicos de saúde” [51]; e, também “as experiências de Matheus Marin, de Campinas, sobre a natureza e eficácia do medicamento homeopático, trabalhando com hipóteses da física, em contato com pesquisadores da UNICAMP” [51].

Em 1986, a Resolução INAMPS nº 112, de 21 de janeiro, implanta o “Programa de Homeopatia” naquela instituição. Neste mesmo ano, em outubro, o Escritório Regional de Saúde (ERSA) da cidade de Marília-SP, realiza o primeiro concurso para médico homeopata na rede oficial da Secretaria de Estado da Saúde. A inclusão da homeopatia nos serviços públicos de saúde no Brasil universalizou sua oferta para a população em geral, independente de variáveis como a escolaridade e estilo de vida diferenciado.

No processo de construção da homeopatia como arte e ciência no Brasil, além dos Congressos Brasileiros e encontros regionais, merece ser citado o Simpósio Nacional – e Encontro Internacional - de Pesquisas Institucionais em Homeopatia (SINAPIH), encontro de estudiosos e pesquisadores que foi, indubitavelmente, durante sua existência (de 1987 a 2008) o conclave homeopático de maior prestígio acadêmico no Brasil [52]. O SINAPIH, desde seu início, teve como objetivos “impulsionar o avanço do conhecimento científico em homeopatia”; “reconhecer o campo que a pesquisa em homeopatia atualmente recobre; identificar e discutir questões teórico-metodológicas pertinentes às investigações nessa área”; e “promover o intercâmbio de informações entre pesquisadores” [52]. A partir do segundo SINAPIH, foram fixadas seis áreas temáticas básicas que caracterizaram o evento: (1) pesquisa sócio-histórica; (2) pesquisa clínica; (3) pesquisa laboratorial; (4) pesquisa farmacológica e patogenética; (5) avaliação de serviços de saúde; e (6) formação de recursos humanos. A partir desta segunda edição, o SINAPIH passou a contar com a participação de pesquisadores

estrangeiros, a maioria deles subvencionados por suas instituições de origem, mostrando a relevância do evento. (Ver Tabela 3).

**Tabela2.** Principais pesquisadores estrangeiros participantes das edições do SINAPIH [52]

Pesquisador	Área de atuação	Instituição	País
Bernard Poitevin	Pesquisa laboratorial	Institut National de La Santé et de La Recherche Médicale - INSERM	França
Jacques Benveniste*	Imunologia e homeopatia	Universidade Montpellier I	
Madeleine Bastide			
Jacques Imberechts	Pesquisa clínica	Homoeopathia Europea	Bélgica
Harris Coulter	Pesquisa sócio-histórica	Columbia University	USA
Peter Fisher**	Pesquisa clínica	Royal Homoeopathic Hospital of London	Reino Unido
Thomaz Gennepen	Pesquisa sócio-histórica	Institut für Geschichte der Medizin, Robert Bosch Stiftung	Alemanha
Francisco Xavier Eizayaga Filho	Pesquisa patogenética	Faculdade de Medicina da Universidade Maimónides	Argentina

Condutor de famosos e históricos ensaios, entre os quais o instigante artigo sobre a chamada “memória da água” [53]; ·Médico da família real britânica.

Em 1988, a Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação (CIPLAN) publica a Resolução n.º 04, que introduz a homeopatia nos serviços públicos de saúde [54]. Em 1989, a Deliberação CIS/SP 81/89 [55] e a Resolução SS-90 [56] aprovaram e fixaram diretrizes gerais para o atendimento médico homeopático nos serviços públicos, em nível federal e estadual, incluindo a homeopatia “nas ações integradas de saúde” ou Sistema Unificado de Saúde (SUS). Com base na Resolução CIPLAN n.º 04/88, o Escritório Regional de Saúde da Penha, município de São Paulo (ERSA 4) realizou concurso para contratação de médicos homeopatas [57].

Em 1991 foi criado o Departamento Científico de Homeopatia da Associação Paulista de Medicina, após consulta realizada entre os médicos do Estado de São Paulo que, em sua maioria, aprovaram esta iniciativa. Este departamento está atuante até hoje, sendo seu atual diretor o Dr. Sergio E. Furuta, que também é o Presidente da APH. Nesse mesmo ano, a Disciplina de Clínica Homeopática na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, “Foram aprovados: Flávio Dantas e Helio Teixeira (Minas Gerais), Helio Bergo (Espírito Santo), Ana Tereza Dreux Mariani, Cláudio Araújo, Francisco Caixeta e Antonio Carlos Silva Oliveira (Rio de Janeiro) e este autor (Marcelo Pustiglione) em São Paulo, todos qualificados pela Universidade (...), única a contar com a Homeopatia na grade curricular da graduação médica, pela secular origem hahnemanniana da Escola de Medicina e Cirurgia” [29].

Em 2004, é inaugurado o Programa de Residência Médica em Homeopatia no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG – UNIRIO). Em 2016 a Universidade Federal do Mato Grosso do Sul abriu concurso para programa de residência médica em homeopatia. Além dessas, outras iniciativas acadêmicas merecem referência, como as desenvolvidas pelos médicos homeopatas Rubens Dolce Filho, na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Marcus Zulian Teixeira na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Da mesma forma, médicos homeopatas vêm participando de grupos internacionais de pesquisa, na

Europa e na América do Sul. Entre eles, merecem citação Flávio J. Dantas de Oliveira e Silvia I. Waisse. Em 2010, havia 24 grupos de pesquisa desenvolvendo trabalhos em homeopatia referidos no Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil [58].

Em 3 de maio de 2006, a Portaria 971 do Ministério da Saúde inclui a homeopatia na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) do Sistema Único de Saúde –SUS, por considerar “(...) que a Homeopatia é um sistema médico complexo de abordagem integral e dinâmica do processo saúde-doença, com ações no campo da prevenção de agravos, promoção e recuperação da saúde” [59].

Segundo matéria publicada no jornal *O Estado de São Paulo* de 3 de maio de 2008, “o Ministério da Saúde aponta uma demanda crescente pela terapêutica desde o início da década, com aumento de mais de 20% acima do crescimento da população”. A mesma matéria informa que “no último ano, a especialidade respondeu por mais de 300 mil consultas do Sistema Único de Saúde”. Isto representa cerca de 10% das consultas de atenção básica do período [60].

A importância da homeopatia, reflexo do aumento mundial da utilização de medicamentos homeopáticos nas linhas de cuidado a pessoas doentes, e a rápida expansão do mercado global, fica também demonstrada pela preocupação das autoridades de saúde, indústrias farmacêuticas e consumidores com a segurança e a qualidade dos medicamentos homeopáticos. Para garantir a desejada qualidade, a OMS preparou um documento sobre questões de segurança que enfatiza as Boas Práticas de Fabricação (GMP) e menciona todas as diretrizes necessárias para serem seguidas na fabricação de medicamentos homeopáticos [61].

## Conclusões

Diante do relatado, podemos afirmar que esta especialidade médica, além de suas vantagens relacionadas à efetividade (ampla abrangência, ausência de efeitos colaterais adversos e baixo custo), pela ótima e íntima relação do médico com a pessoa doente, cumpre na integralidade os princípios da bioética da beneficência/não maleficência, autonomia e universalidade/justiça [11]. Agregue-se o fato de que cada vez mais são apresentadas evidências de seus resultados no tratamento de doenças de todas as naturezas, sejam agudas, epidêmicas ou crônicas, sendo de muita utilidade na linha de cuidados paliativos.

Desta forma, podemos concluir que é desejável e necessário que a homeopatia, por suas peculiaridades como abordagem terapêutica e por sua trajetória bicentenária de prática linear, reconhecidas pela sociedade em geral e pela maioria dos médicos, seja incluída nas universidades e faculdades de medicina e no sistema de atenção à saúde das pessoas em qualquer nível de complexidade, garantindo assim sua histórica caracterização como especialidade médica.

## Referências

1. WHO. Traditional Medicine Strategy: 2014-2023. Genebra; 2013.

2. Pustiglione M. Homeopatia na atenção primária – estudos de eficácia. In: I Encontro de Pesquisas Institucionais em Homeopatia Rio de Janeiro; 1987.
3. Pustiglione M, Pezzuol I, Chencinski YM, Carillo Jr R. Estudo comparativo de eficácia e custo entre tratamento homeopático e clássico em casos de enxaqueca, rinite e asma. *Braz Hom Journal*. 1997;3(3):430-33.
4. Carillo Jr R, Gosik MS, Pereira ATC, et al. Estudo de eficácia do tratamento homeopático versus tratamento alopático em pacientes portadores de transtornos decorrentes do tuberculínismo infantil. *Homeopat. Bras.* 2003;9(1):16-22.
5. Salles SAC. Homeopatia, universidades e SUS: resistências e aproximações. São Paulo: Hucitec; 2008.
6. Carillo Jr R, Ruiz R, Pustiglione M. Avaliação comparativa de eficiência e custo dos tratamentos homeopático e convencional em pacientes portadores de tenossinovites. In: Associação Médica Homeopática Brasileira. Anais do XXI Congresso Brasileiro de Homeopatia. Belo Horizonte, s.n., set. 1992. p. 7; e *Pesq. Homeopática*; 1993;8(2):49. Disponível em: <http://lamasson.com.br/biblioteca/biblioteca/pesquisahomeopatica/pesquisa94n1.htm>. Acessado em 22/02/2017.
7. Sortino CB, Homem de Mello, ML, Carillo Jr R, Pustiglione M. Estudo da efetividade do tratamento homeopático na síndrome do climatério. *Hom. Bras.* 1997;1:312-7.
8. Teixeira, M.Z. Ensaio clínico quali-quantitativo para avaliar a eficácia e a efetividade do tratamento homeopático individualizado na rinite alérgica perene. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2009.
9. Cruz ACG., Sena CM, Tanure MAG, Boteon JE, Melo EM. Tratamento homeopático de crianças com úlcera de córnea em escudo por ceratoconjuntivite primaveril: relato de casos e aspectos bioéticos. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2012;12(4):437-44.
10. Marino R. Homeopatia em saúde coletiva: contribuição ao estudo das epidemias. Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2006.
11. Pustiglione M. Práxis homeopática. In: 33º Congresso Brasileiro de Homeopatia, 2016. Disponível em: <http://www.marcelopustiglione.com/>.
12. LMHI. Scientific framework of homeopathy. Evidence based homeopathy 2015. Revised edition after 69th LMHI Congress, July 2014 (Paris, France). Disponível em: <http://www.lmhi.org/Article/Detail/42>.
13. O Globo. Disponível em: <http://oglobo.globo.com/sociedade/sustentabilidade/populacao-mundial-vai-crescer-53-chegar-112-bilhoes-em-2100-diz-relatorio-da-onu-17003177>. Acessado em 21/02/2017.
14. Índia. Ministry of AYUSH. CCRH. Dossier-Homoeopathy, a science of gentle healing. Revised edition. New Delhi: CCRH; 2015.
15. Mercer S, Reilly D, Watt GMC. The importance of empathy in the enablement of patients attending the Glasgow Homoeopathic Hospital. *Br J Gen Pract*. 2002;52(484):901-5.
16. Spence DS, Thompson EA, Barron SJ. Homeopathic treatment for chronic disease: A 6-year, university-hospital outpatient observational study. *J Altern Complement Med*. 2005;11(5):793-8.
17. Robinson, T. Responses to homeopathic treatment in National Service general practice. *Homeopathy*. 2006;95:9-14.
18. Lert F, Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, et al. Characteristics of patients consulting their regular primary care physician according to their prescribing preferences for homeopathy and complementary medicine. *Homeopathy*. 2014;103:51-7.
19. Büsing A, Ostermann T, Raak C, Matthiesen PF. Adaptive coping strategies and attitudes toward health and healing in German homeopathy and acupuncture users. *Explore*. 2010;6(4):237-45.

20. Dinges M. The next decade for homeopathy: any lessons from the last decade? Proceedings of 66<sup>th</sup> Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis Congress, New Delhi; 2011.
21. Van Wassenhoven M Goossens M, Anelli M, et al. Pediatric homeopathy: a prospective observational survey based on parent proxy reports of their children's health-related Quality of Life in six European countries and Brazil. *Homeopathy*.2014;103(4):257-63.
22. Marques-Vidal P, Pécoud A, Hayoz D, et al. Prevalence and characteristics of homeopathy users in a representative sample of the Lausanne population: CoLaus study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(2):209-13.
23. Steinsbekk A, Lüdtke R. Patients' assessments of the effectiveness of homeopathic care in Norway: a prospective observational multicentre outcome study. *Homeopathy*. 2005;94:10-6.
24. Manchanda RK, Verma SK, Chhatre LV, Kaur H. Homeopathy in urban primary healthcare units of the Delhi Government: an assessment. In: Dinges M, Medical pluralism and homeopathy in India and Germany (1810-2010): a comparison of practices. Stuttgart: Franz Steiner; 2013, p. 91-104.
25. Jacobs J, Chapman EH, Crothers D. Patient characteristics and practice patterns of physicians using homeopathy. *Arch. Fam. Med.* 1998;7(6):537-40
26. LMHI. Framework of the practice: Belgium as an example. Scientific framework of homeopathy: Evidence based homeopathy 2013. Revised edition after 67<sup>th</sup> LMHI Congress, September 2012 (Nara, Japan), 2013, p. 22-26.
27. Colin P. An epidemiological study of a homeopathic practice. *Br Homeopath J*. 2000;89(3):116-21.
28. Sharples FMC, Van Haselen R, Fisher P. NHS patients' perspective on complementary medicine: a survey. *Complement Ther Medicine*. 2003;11:243-8.
29. Pustiglione, M. Homeopatia & cuidados básicos da saúde. São Paulo: Dynamis; 1998.
30. Tarcitano Filho CM, Waisse S. Novas evidências documentais para a história da homeopatia na América Latina: um estudo de caso sobre os vínculos entre Rio de Janeiro e Buenos Aires. *Hist. Cienc. Saúde - Manguinhos*. 2016;23(3):779-98.
31. Velloso VP. Instituto Homeopático do Brasil. Dicionário histórico-biográfico das ciências da saúde no Brasil (1832-1930). Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz. Disponível em: [www.dichistoriasaude.coc.fiocruz.br](http://www.dichistoriasaude.coc.fiocruz.br). Acessado em 21/02/17.
32. Brasil. Legislação informatizada - Decreto Nº 9.554 de 3 de fevereiro de 1886 – publicação original. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1824-1899/decreto-9554-3-fevereiro-1886-543197-publicacaooriginal-53270-pe.html>. Acessado em 21/02/17.
33. Ferreira LO, Maio MC, Azevedo N. A sociedade de medicina e cirurgia do Rio de Janeiro: a gênese de uma rede institucional alternativa. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*. 1997;8;4(3):475-91.
34. Pustiglione, M. A Homeopatia e o romantismo brasileiro, 2017. Disponível em: [marcelopustiglione.com](http://marcelopustiglione.com).
35. Pustiglione, M. A homeopatia na literatura. Monteiro Lobato um arauto da Homeopatia no período pré-modernista brasileiro, 2017. Disponível em [marcelopustiglione.com](http://marcelopustiglione.com).
36. Matos, R.M.A. A produção do conhecimento em homeopatia e seu ensino nas faculdades de medicina das universidades federais brasileiras. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2009.
37. Kossak, A. Esboço histórico sobre a "lei do semelhante", fundamento da homeopatia. *Rev Med*.1981;63(1/2): 1981.

38. Pustiglione, M. O primeiro Congresso de Homeopatia foi realizado há 90 anos, 2016. Disponível em: <http://www.marcelopustiglione.com/>.
39. Associação Paulista de Homeopatia (APH). História da APH. Disponível em: <http://aph.org.br/portfolio/historia-da-aph/>. Acessado em 14/02/17.
40. Corrêa AD, Leite SQM. Ensino da homeopatia na graduação em farmácia: concepções e práticas pedagógicas em instituições do estado do Rio de Janeiro. Interface. 2008;12(25):267-80.
41. Brasil. Poder Executivo Federal. Decreto Nº 78.841 de 25 de novembro de 1976 que aprova a primeira edição da farmacopéia homeopática brasileira e dá outras providências. Brasília. Diário Oficial da União, suplemento Nº4, de 06/01/1976.
42. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1.000/1980. Brasília. Diário Oficial da União de 21/07/1980. Seção I, Parte II.
43. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1634/2002 que dispõe sobre convênio de reconhecimento de especialidades médicas firmado entre o Conselho Federal de Medicina - CFM, a Associação Médica Brasileira - AMB e a Comissão Nacional de Residência Médica - CNRM. Brasília Diário Oficial da União de 29/04/2002, Seção I, p. 81.
44. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1.659/2003 que modifica a Resolução CFM Nº 1634/2002. Brasília. Diário Oficial da União de 07/03/2003, Seção I, p. 70.
45. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1.763/2005 que dá nova redação ao Anexo II. Brasília. Diário Oficial da União de 09/03/2005, Seção I, p. 189-192.
46. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1.785/2006 que dispõe sobre a nova redação do Anexo II. Brasília. Diário Oficial da União de 26/05/2006, Seção I, p. 135 com retificação publicada no Diário Oficial da União de 22/06/2006, Seção I, p. 127.
47. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1.970/2011 que aprova a nova redação. Brasília. Diário Oficial da União de 15/07/2011, Seção I, p. 161.
48. Scheffer M, et al. Demografia Médica no Brasil 2015. Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da USP. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Conselho Federal de Medicina. São Paulo; 2015.
49. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Disponível em: <http://ses.sp.bvs.br/lis/resource/10660#.WTrqfJlrLZ5>. Acessado em 15/02/2017.
50. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Red de Informação e Conhecimento. Associação Médica Homeopática Brasileira-AMHB-Disponível em: <http://ses.sp.bvs.br/lis/resource/10660#.WLCoUm8rKM8>. Acessado em 22/02/2017.
51. Luz, M.T. A arte de curar versus a ciência das doenças: história social da homeopatia no Brasil. São Paulo: Dynamis; 1996.
52. Pustiglione, M. Pioneirismo na pesquisa homeopática no Brasil: uma pequena historia da trajetória de 15 anos do Simpósio Nacional – e Encontro Internacional - de Pesquisas Institucionais em Homeopatia (SINAPIH), 2016. Disponível em: <http://www.marcelopustiglione.com/>.
53. Davenas E, Beauvais F, Amara J, et al. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. Nature. 1988;2988; 333(6176): 816-8.
54. Brasil. Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação – CIPLAN. Resolução nº 4 de 8 de março de 1988. Diário Oficial da União nº 48, Seção I, p. 3996-3998, Brasília-DF de 11 de março de 1988.

55. São Paulo [Estado]. Secretaria de Estado da Saúde. Deliberação CIS Nº 81 de 29 de novembro de 1989 que aprova as diretrizes gerais para o atendimento em homeopatia. Diário Oficial do Estado de São Paulo de 29/11/89, Seção I, 99 (222) p. 23-24, 1989.
56. São Paulo [Estado]. Secretaria de Estado da Saúde. Resolução SS-90 de 1 de junho de 1989. Diário Oficial do Estado de São Paulo de 07/07/1989, Seção I, 99 (125), 1989.
57. Mercucci VL. A implantação da Farmácia da DIR I – SES/SP. Dissertação de mestrado, Coordenação dos Institutos de Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2004.
58. LATTES/CNPq. Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil. Disponível em: [http://dgp.cnpq.br/dgp/faces/consulta/consulta\\_parametrizada.jsf](http://dgp.cnpq.br/dgp/faces/consulta/consulta_parametrizada.jsf). Acessado em 21/02/2017.
59. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 971 de 3 de maio de 2006 que aprova a Política nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Brasília; 2006.
60. São Paulo. Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP. FAPESP na Mídia, Homeopatia ganha espaço no SUS, mas só 110 municípios a adotam. Publicado em: O Estado de São Paulo (Vida) em 3 de maio de 2008. Disponível em <http://www.bv.fapesp.br/namidia/noticia/23678/homeopatia-ganha-espaco-sus-so/>. Acessado em 22/02/2017.
61. WHO. Safety issues in the preparation of homeopathic medicines. Geneva; 2009. Disponível em <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/Homeopathy.pdf?ua=1>.

## Panorama mundial da educação médica em terapêuticas não convencionais (homeopatia e acupuntura)

Marcus Zulian Teixeira

### Resumo

**Introdução:** Empregadas de forma alternada, complementar ou integrada ao modelo biomédico vigente, a demanda da população por terapêuticas não convencionais vem aumentado substancialmente nas últimas décadas, exigindo dos médicos noções básicas dessas diversas terapias, a fim de que possam orientar seus pacientes em tratamentos diferentes dos que estão acostumados a prescrever. Dentre essas, a homeopatia e a acupuntura são consideradas especialidades médicas há décadas no Brasil. **Objetivo:** Descrever o panorama mundial da educação médica em terapêuticas não convencionais (homeopatia e acupuntura). **Métodos:** Empregando como fonte de referência os estudos e revisões sobre o tema que publicamos até 2013, atualizamos os dados acrescentando pesquisas recentes citadas na base de dados PubMed. **Resultados:** Em todos os países, destaca-se a importância do ensino dessas abordagens terapêuticas na educação médica, em vista do interesse crescente da população em sua utilização e, consequentemente, da classe médica em seu aprendizado, com propostas diversas direcionadas aos estudantes, residentes, pós-graduandos e médicos de outras especialidades. **Conclusões:** Por esses motivos, as escolas de medicina brasileiras têm a responsabilidade de propiciar aos estudantes, residentes e pós-graduandos o conhecimento das evidências científicas, dos pressupostos teóricos e das abordagens clínico-terapêuticas empregadas pela homeopatia e pela acupuntura, dentre outras.

### Palavras-chave

Educação médica; Terapias complementares; Homeopatia; Acupuntura; Atitudes; Currículo

## Medical education on non-conventional therapeutics in the world (homeopathy and acupuncture)

### Abstract

**Introduction:** Used as complementary to, alternating or integrated with mainstream medicine, the population's demand for non-conventional therapies has substantially increased in the past decades, requiring from doctors knowledge on the basic notions of such therapeutics to orient their patients regarding treatments different to the ones they usually prescribe. Among them, homeopathy and acupuncture are considered medical specialties in Brazil for various decades. **Aim:** To describe the current state of medical education on non-conventional therapies (homeopathy and acupuncture) in the world. **Methods:** We updated data resulting from studies and reviews published until 2013 through a review of more recent studies included in database PubMed. **Results:** In all countries the teaching of non-conventional therapies is considered a relevant topic in the training of doctors as a function of the increasing interest of the public in their use, with a broad range of approaches targeting undergraduate and graduate students, medical residents and doctors engaged in other medical specialties. **Conclusions:** The Brazilian medical schools must provide undergraduate and graduate students and medical residents accurate knowledge on the theoretical assumptions and clinical-therapeutic approaches proper to homeopathy and acupuncture, among other non-conventional therapies.

· Médico homeopata, PhD, Coordenador e pesquisador da disciplina optativa Fundamentos da Homeopatia (MCM0773) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP).  
 ☈ [mzulian@usp.br](mailto:mzulian@usp.br)

**Keywords**

Medical education; Complementary and alternative medicine; Homeopathy; Acupuncture; Attitude; Curriculum

## Introdução

O emprego de terapêuticas não convencionais no tratamento das diversas doenças e transtornos da saúde vem aumentando substancialmente nas últimas décadas, sendo aplicadas de forma alternada, complementar ou integrada ao modelo biomédico vigente e utilizadas em todos os países e por todas as camadas das populações. Esse panorama exige do médico noções básicas dessas terapias, a fim de que possa orientar os pacientes que desejem utilizar tratamentos distintos dos que está acostumado a prescrever.

Nos EUA, em vista dos milhões de norte-americanos (30% dos adultos e 12% das crianças) que utilizam alguma forma de terapêutica não convencional, os National Institutes of Health (NIH) possuem uma agência exclusivamente dedicada à investigação, divulgação e controle dessas práticas (National Center for Complementary and Integrative Health - NCCIH) [1], definindo esse conjunto de terapias pelos termos “complementary health approaches”, quando discorrem sobre práticas e produtos de origem não convencional, ou “integrative health”, quando abordam práticas complementares que são incorporadas aos cuidados convencionais em saúde.

No Brasil, após a criação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) pelo Ministério da Saúde em 2006, o termo “práticas integrativas e complementares” passou a ser utilizado na literatura nacional. Como o termo “complementary and alternative medicine” (CAM) ainda é bastante utilizado nos estudos e pesquisas da área, ele será empregado nessa revisão ao nos referirmos, de forma generalizada, às práticas, abordagens ou terapêuticas não convencionais em saúde.

Apesar da Associação Médica Brasileira (AMB) e do Conselho Federal de Medicina (CFM) reconhecerem a homeopatia e a acupuntura como especialidades médicas brasileiras desde 1980 e 1995, respectivamente, elas estão disponibilizadas na rede pública e privada de saúde de forma irrelevante e insuficiente à demanda solicitada pela população. Paradoxalmente, levantamento realizado pelo Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP) e pelo CFM em 2013 (Demografia Médica no Brasil) [2] evidenciou que a acupuntura e a homeopatia possuíam, respectivamente, o 22º e o 28º contingente de profissionais dentre 53 especialidades médicas analisadas. Em 2015, levantamento semelhante [3] mostrou que ocupavam a 27ª e a 31ª posição, respectivamente.

Em consequência da ausência de ensino regular e de incorporação destas abordagens no currículo das escolas de medicina, a classe médica não está apta para discorrer sobre as diversas formas de CAM junto à população, criando um hiato na terapêutica e/ou na relação médico-paciente. Por si só, essas constatações deveriam estimular as escolas médicas a propiciarem aos graduandos, pós-graduandos e médicos residentes o conhecimento dos fundamentos básicos, das evidências científicas e das abordagens clínico-terapêuticas empregadas por essas formas de tratar. Além disso, a incorporação efetiva de práticas médicas complementares e reconhecidas junto aos serviços de saúde, atuando de forma adjuvante às terapêuticas convencionais, ampliaria a eficiência, a eficácia e a efetividade do ato médico nas diversas especialidades e áreas de atuação.

Com o intuito de dar continuidade ao debate sobre a necessidade da aceitação e incorporação do ensino de CAM aos currículos das escolas de medicina que vimos fomentando desde 2004 [4-9], elaboramos essa revisão atualizada sobre a validade do ensino da homeopatia e da acupuntura na graduação e na pós-graduação (residência), as atitudes da população e da classe médica perante as mesmas, as iniciativas do ensino médico-acadêmico em diversos países e os benefícios que o aprendizado destas racionalidades terapêuticas pode trazer à população e à formação dos médicos em geral.

## **Materiais e métodos**

Como fontes de informação das evidências incluídas neste trabalho foram utilizados os estudos e revisões que publicamos até 2013 [4-9], acrescentando novos estudos disponibilizados no período de 2013-2017 através de pesquisa na base de dados PubMed com as palavras-chave “medical education”, “attitude”, “curriculum”, “CAM”, “homeopathy” e “acupuncture”. Comparativamente às propostas desenvolvidas em outros países, descrevemos as iniciativas brasileiras na área da educação médica em homeopatia e acupuntura.

## **Importância do ensino de CAM na graduação médica**

### ***Interesse e emprego de CAM pela população mundial***

No primeiro levantamento (1990) sobre a prevalência, os custos e as formas de utilização de CAM nos EUA, Eisenberg e cols. [10] estimaram que 34% da população adulta norte-americana a empregava, perfazendo um total de 427 milhões de consultas/ano com terapeutas não médicos. Em 1997 repetiram a pesquisa [11], notando um incremento na procura por CAM (42% da população, com 629 milhões de consultas/ano), que representava um custo adicional de US\$ 27 bilhões à população americana, por não estarem disponíveis nos serviços públicos de saúde e não serem reembolsadas pelas empresas de seguro médico. Novo levantamento em 2002 [12] mostrou que a prevalência do uso de CAM permanecia constante, estimando o emprego de 2 ou mais modalidades por 72 milhões de norte-americanos adultos. Pesquisa realizada na Europa [13] mostrou resultados semelhantes, com 46% da população alemã e 49% da população francesa fazendo uso de CAM.

Levantamento com moradores da Flórida (EUA, 1998) [14] evidenciou que 62% afirmaram ter utilizado uma ou mais de 11 modalidades citadas, com maior prevalência dos remédios caseiros (31%), dietas especiais (24%), técnicas de relaxamento (20%) e fitoterapia (18%). Em 2002 [12], a terapêutica mais empregada era a fitoterapia (18,6%; 38 milhões de usuários), seguida pelas técnicas de relaxamento (14,2%; 29 milhões de usuários) e quiropraxia (7,4%; 15 milhões de usuários). Em conformidade com levantamento abrangente sobre a utilização de CAM nos EUA (National Health Interview Survey, 2007) [1,15], as 10 modalidades mais utilizadas pela população adulta são: produtos naturais (17,7%), respiração profunda (12,7%), meditação (9,4%), quiropraxia e osteopatia (8,6%), massagens (8,3%), yoga

(6,1%), dietas (3,6%), relaxamento profundo (2,9%), imaginação guiada (2,2%) e homeopatia (1,8%).

Apesar da heterogeneidade dos estudos, uma revisão sistemática estimou a prevalência do uso de CAM no Reino Unido [16], incluindo 89 estudos (2000-2011) com um total de 97.222 participantes. Podendo variar em conformidade com a qualidade dos estudos, a prevalência média de um ano de uso foi de 41% e ao longo da vida de 52%. A modalidade mais utilizada era a fitoterapia, seguida por homeopatia, aromaterapia, massagem e reflexologia. Concluindo que grande parte da população usa CAM, os autores reiteram que os profissionais da saúde devem ter conhecimento suficiente para aconselhar de forma responsável os seus pacientes.

Pesquisas sobre os motivos que levavam a população norte-americana a procurar terapêuticas não convencionais evidenciou que a insatisfação dos pacientes com a medicina ortodoxa era a principal justificativa [17,18]. Outra justificativa estava na busca por uma compreensão holística para o fenômeno do adoecer (intercorrelação corpo-mente-espírito) [19]. De forma análoga, estudos brasileiros [20,21] mostraram que os pacientes procuravam a homeopatia devido aos seguintes motivos: insatisfação com a medicina convencional, evitar os efeitos colaterais das drogas clássicas, incremento na relação médico-paciente e tratamento que englobe a pessoa como um todo (corpo-mente-espírito). Em pacientes oncológicos, a melhora do sistema imune [22,23] também é citada como justificativa.

Pesquisas recentes realizadas em diversos países reiteram o uso dessas abordagens terapêuticas por uma parcela significativa da população (acima de 50%), de forma complementar ou integrativa, em inúmeros transtornos e enfermidades: Alemanha (oncologia) [22-24], Coréia (neuropsiquiatria) [25], Alemanha (epilepsia) [26], Canadá (pediatria neurológica) [27], Arábia Saudita (dermatologia) [28], Sérvia (oncologia) [29], Austrália (oncologia) [30] e Taiwan (traumatismos crânicos) [31], dentre outros.

### ***Importância do aprendizado em CAM para a classe médica***

No segundo levantamento [11] com a população norte-americana, constatou-se que acima de 60% dos pacientes que utilizavam CAM não relatava este fato aos seus médicos. Assim como em outras doenças, pesquisas realizadas junto a pacientes com câncer de mama mostraram que elas evitavam discutir o uso concomitante da CAM com seus médicos, antecipando uma resposta reprovadora, em vista do descrédito e da falta de conhecimento no assunto dos profissionais [32,33]. A ausência do interesse médico pelo possível uso complementar de CAM pode significar um risco para os pacientes, em consequência de possíveis interações medicamentosas ou efeitos adversos dessas terapias [34,35].

Assim sendo, a maioria da classe médica não está apta a responder perguntas ou orientar seus pacientes no uso de CAM, no que tange aos mecanismos de ação, indicações terapêuticas, interações medicamentosas e efeitos adversos destas terapêuticas [35,36]. Fatores adicionais como diálogo insuficiente entre médicos convencionais e não convencionais, dúvidas da competência dos profissionais e o risco de oferecimento de esperança irreal de cura colocam o paciente numa posição incerta frente às práticas não convencionais em saúde. A incorporação sistemática de informações sobre CAM nos currículos médicos, além de diminuir o preconceito

existente, proveria aos futuros médicos o conhecimento necessário para permitir que seus pacientes possam se beneficiar adequadamente de CAM [6,37-43].

Por outro lado, a exploração de tópicos de CAM no currículo médico promoveria um foco humanizante e salutogênico nos cuidados à saúde [7,44], elucidando a natureza ampla, complexa e incerta da prática médica, desenvolvendo outras habilidades nas tomadas de decisões clínicas e provendo novos conhecimentos para futuras pesquisas [45-47].

O emprego sistemático e adjuvante de CAM nas doenças graves [22-27] e de difícil tratamento [48-51] poderia incrementar a resposta terapêutica e a qualidade de vida dos pacientes. Em diversas iniciativas [52-54], a integração entre práticas convencionais e não convencionais evidenciou aumento na qualidade do atendimento e melhora na relação custo/efetividade.

## **Atitudes da classe médica perante CAM**

### ***Atitudes dos médicos***

O desconhecimento dos fundamentos básicos destas práticas pela classe médica causa frustração nos pacientes que optam pela sua utilização em concomitância ao tratamento convencional, privando-os de uma orientação segura sobre as principais indicações e os possíveis riscos destas abordagens [55-57].

Com o aumento do interesse da população por CAM, os médicos têm sentido a necessidade de suprir essa demanda, desviada nos EUA para os terapeutas não médicos. Unida ao desgosto dos pacientes pelo sistema de saúde convencional, a insatisfação dos médicos pelo mesmo modelo tem ocasionado aumento no interesse desses profissionais por práticas não convencionais [58,59].

Metanálise de 12 levantamentos das atitudes de médicos convencionais frente às abordagens complementares em saúde mostrou que eles as consideravam moderadamente efetivas [60]. Pesquisa sobre as atitudes de médicos generalistas em Victoria (Austrália) [61] perante o uso de CAM mostrou que acupuntura, hipnose e meditação são bem aceitas pelos mesmos, tendo sido citadas por 80% dos seus pacientes e utilizadas por 50% deles. Os médicos referiram treinamento em várias práticas: meditação (34%), acupuntura (23%), terapia vitamínico-mineral (23%), hipnose (20%), fitoterapia (12%), quiopraxia (8%), naturopatia (6%), homeopatia (5%), cura espiritual (5%), osteopatia (4%), aromaterapia (4%) e reflexologia (2%). Em torno de 30% dos entrevistados manifestaram interesse em aprender quiopraxia, fitoterapia, naturopatia e terapia vitamínico-mineral.

Levantamento junto a médicos de Denver (Colorado, USA) [62] sobre a experiência pessoal e com pacientes frente à CAM evidenciou que 76% informaram ter pacientes que as utilizavam, 59% eram questionados sobre modalidades específicas, 48% tinham recomendado a pacientes e 24% tinham empregado em si próprios. Poucos médicos sentiam-se confortáveis em discutir CAM com seus pacientes e a maioria (84%) acreditava que precisaria aprender mais para responder às dúvidas dos pacientes de forma adequada.

Pesquisa sobre as atitudes, o conhecimento e o interesse de pediatras norte-americanos (Michigan, USA) perante CAM [63] revelou que acima de 50% estavam interessados em frequentar cursos de formação, utilizariam em si próprios e indicariam a seus pacientes, dando preferência ao biofeedback (23,6%), grupos de autoajuda (23,3%), relaxamento (14,9%), hipnose (13,8%) e acupuntura ou acupressão (10,9%). Outros levantamentos, em diversas localidades e com médicos de distintas especialidades (cirurgiões, oncologistas, etc.), mostraram interesses semelhantes no uso e capacitação em CAM [64-69].

Na atualização dos estudos, levantamentos recentes junto a médicos de diversas especialidades e nacionalidades, tais como China [70], Hungria [71], México [72], Alemanha [73,74], Irã [75], EUA [76], Austrália [77], Reino Unido [78] e EUA [79], dentre outras, mostraram resultados semelhantes, reiterando o interesse no aprendizado de CAM e evidenciando a necessidade do esclarecimento da classe médica sobre os fundamentos básicos, as evidências científicas e as abordagens clínico-terapêuticas das distintas práticas não convencionais em saúde.

### ***Atitudes de estudantes de medicina e médicos residentes***

Levantamento com estudantes de medicina da Universidade de Düsseldorf (Alemanha) [80] revelou que os entrevistados apresentavam conhecimento das práticas, experiência como pacientes e interesse em aprender uma ou mais modalidades de CAM. O maior interesse no aprendizado foi com acupuntura (55,7%), homeopatia (42,1%), treinamento autógeno (24,9%) e reflexologia (11,4%), por acreditarem serem também as mais eficazes. Pesquisa realizada com 800 estudantes de medicina de 2 universidades de Melbourne (Austrália) [81] revelou atitudes positivas perante CAM com desejo na aprendizagem, embora apresentassem pouco conhecimento sobre o assunto. Levantamento com estudantes de medicina de Singapura [82] mostrou atitudes positivas em relação à CAM: 92% acreditavam que essas abordagens incluem ideias e métodos que podem beneficiar a medicina convencional, 86% desejavam adquirir conhecimento e 91% afirmavam que CAM teria um papel importante em sua futura prática médica.

De forma análoga, pesquisa com alunos do 1º e 2º anos da escola de medicina da Universidade Georgetown (Washington, EUA) [83] evidenciou que a maioria dos estudantes (91%) concordava que “CAM inclui ideias e métodos que poderiam beneficiar a medicina”, acima de 85% citavam que “o conhecimento sobre CAM é importante para um futuro profissional da saúde”, e acima de 75% referiam que “CAM deveria ser incluída no currículo”. O nível de formação mais desejado foi para “aconselhar pacientes sobre o uso”. O maior nível era procurado para acupuntura, quiropraxia, fitoterapia e suplementos nutricionais. Outros levantamentos mostraram atitudes semelhantes [84-87].

Levantamento das atitudes dos estudantes de medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) [5] perante a homeopatia e a acupuntura mostrou que, na média das 2 disciplinas, acima de 85% dos estudantes considerava que elas deveriam estar inseridas no currículo da graduação das escolas médicas, com 56% dos entrevistados mostrando-se bastante interessados no aprendizado. Apesar de nenhum ou pouco conhecimento no assunto (76%), 67% acreditavam em algum grau de eficácia, tendo como principais indicações as doenças crônicas, isoladamente (37%) ou englobando também as doenças agudas (29%). Ao redor de 35% dos acadêmicos

foram favoráveis ao oferecimento ambulatorial de ambas as especialidades nos serviços públicos de saúde, enquanto a média de 34% defendia a oferta destes tratamentos também em hospitais, com 60% acreditando na possibilidade de integração com a medicina convencional.

Buscando avaliar o programa de 4 anos da residência em medicina familiar integrativa da Universidade de Washington (EUA), que associa CAM ao currículo convencional, pesquisa realizada junto a 39 médicos residentes do 3º e 4º anos mostrou que 80% dos entrevistados consideravam que a residência deveria prover treinamento em CAM, sendo que a maioria já havia recomendado alguma prática de CAM aos pacientes no último ano [88]. Levantamento junto a 153 médicos residentes em medicina de família no Arkansas (EUA) [89] evidenciou conhecimento mínimo no assunto, ausência de questionamento aos seus pacientes sobre o uso dessas abordagens e desconforto ao aconselhá-los sobre os possíveis riscos e benefícios dessas práticas; no entanto, a maioria estava interessada em aprender CAM.

A Association of American Medical Colleges (EUA) declarou que estudantes de medicina deveriam ter conhecimento suficiente sobre CAM para que, futuramente, estejam aptos a aconselhar seus pacientes a respeito dos possíveis benefícios e riscos de cada abordagem terapêutica [90].

Estudos recentes reiteram a falta de conhecimento dos estudantes de medicina e médicos residentes em relação às terapêuticas não convencionais durante a formação médica, assim como o enorme interesse em seu aprendizado, reforçando a importância da inclusão sistemática das mesmas no currículo médico convencional [91-94].

### **Panorama mundial da educação médica em CAM**

Em resposta ao interesse crescente pelo aprendizado de CAM, escolas médicas e programas de pós-graduação e residência médica começam a incluir o ensino dessas abordagens em seus currículos, após terem percebido que com essa atitude aumentam a amplitude de ação da medicina e melhoram a relação médico-paciente [95].

No Reino Unido, a homeopatia dispõe de um estatuto legal que permite a formação pós-graduada de médicos. Em 1993, a British Medical Association [96] passou a recomendar que as escolas médicas oferecessem cursos de introdução em CAM para todos os acadêmicos. Três anos após (1996) [97], 23% das faculdades de medicina do Reino Unido haviam incorporado ao currículo disciplinas que ministram conceitos básicos sobre CAM e, em 1999, 40% das escolas médicas da União Européia oferecia cursos de CAM [98]. Em 1997, a Ordem dos Médicos da França reconheceu que a homeopatia deveria ser prescrita por médicos que recebessem formação no nível da pós-graduação universitária.

Em alguns estados norte-americanos (Arizona, Nevada e Connecticut, dentre outros) existem autoridades de certificação para homeopatas. O American Institute of Homeopathy confere diploma de 'homeoterapeuta' para médicos e o Council of Homeopathic Certification oferece certificação para a homeopatia clássica. A licença para médicos acupunturistas também é oferecida em alguns estados norte-americanos. Acompanhando as mudanças exigidas pela população norte-americana, a última

versão do Código de Ética Médica do American College of Physicians incluiu uma seção específica sobre “tratamentos alternativos”, recomendando que o médico deva acompanhar o paciente se este decide fazer um tratamento não convencional [99].

Nos EUA, é grande o número de escolas médicas que oferecem aulas isoladas em medicina holística ou CAM [100]. Levantamento realizado em 1995 pela Society of Teachers of Family Medicine junto a 97 escolas médicas dos EUA mostrou que 39,2% ofereciam alguma forma de instrução em CAM aos seus residentes, em sua maioria na forma de disciplinas optativas (72,2%). Nas residências não universitárias para médicos de família, 28,1% ofereciam instrução em CAM [101].

No período de 1997-98, uma pesquisa em 117 escolas médicas americanas mostrou que 64% ministravam aulas sobre CAM [102]. Em 1998, levantamento realizado junto a escolas médicas do Canadá mostrou que 81% delas haviam incorporado tópicos de CAM ao seu currículo, sendo a acupuntura e a homeopatia as mais ensinadas [103]. No período 1998-99, uma pesquisa junto a 80 escolas médicas japonesas mostrou que 20% ensinavam CAM, prevalecendo a acupuntura [104].

Outro levantamento sobre a situação do ensino de CAM nos EUA [105] foi respondido por 73 diretores de cursos (53 escolas médicas norte-americanas). Os tópicos mais frequentemente ensinados eram acupuntura (76,7%), fitoterapia (69,9%), meditação/relaxamento (65,8%), espiritualismo/religião/oração (64,4%), quiropraxia (60,3%), homeopatia (57,5%) e nutrição/dietas (50,7%). Apesar de alguns receberem mais tempo de instrução, a carga horária média era de 2 horas-aula por tópico. Os cursos ‘típicos’ em CAM estavam sob a responsabilidade dos Departamentos de Clínica Médica (64,9%), sendo oferecidos na forma de disciplina eletiva (75,3%), do 1º ao 4º ano da graduação, contemplando menos do que 20 horas-aula de instrução (52,1%). O ensino da maioria dos cursos (78,1%) era feito por diversos indivíduos identificados como práticos ou prescritores de CAM. A maioria dos cursos tinha como objetivo principal ensinar conceitos gerais de CAM (61,6%) e uma minoria enfatizava as evidências científicas e a efetividade das mesmas (17,8%) ou oferecia treinamento prático no uso das técnicas específicas (17,8%).

No Brasil, apesar de a homeopatia e a acupuntura serem reconhecidas como especialidades médicas desde 1980 e 1995, respectivamente, elas estão incorporadas ao currículo acadêmico de poucas faculdades de medicina, sendo oferecidas, principalmente, na forma de disciplinas eletivas/optativas [4,6,8].

## **Propostas da educação médica em CAM**

### ***Graduação médica***

Na Alemanha foi criado um projeto para integrar os processos naturais de cura na pesquisa e no ensino da Universidade Ludwig-Maximilian de Munique [106]. O curso opcional para os estudantes de medicina inclui aulas sobre os fundamentos básicos e as pesquisas desenvolvidas em acupuntura, terapia manual, nutrição, homeopatia, hidroterapia e fitoterapia, abordando as evidências científicas sobre os efeitos e a eficácia, indicações e contra-indicações de cada terapêutica, além de treinamento prático em certas abordagens.

Em Taiwan [107] e no Japão [108] surgiram propostas para integrar a medicina ocidental à medicina oriental (medicina chinesa) a partir do ensino médico fundamental, acreditando-se que um sistema unificado de cuidados médicos diminuiria os custos gerais com a saúde.

A Universidade do Arizona [109], pioneira na educação médica em CAM nos EUA desde 1983, oferece aos residentes e estudantes do 4º ano da graduação, desde 1997, uma disciplina eletiva em medicina integrativa com 4 semanas de duração, aprofundando os temas abordados superficialmente nos primeiros anos do curso e propiciando uma vivência clínica. Propostas semelhantes ocorrem em outras escolas médicas [110,111].

Segundo o National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM-NIH), o ensino de CAM para acadêmicos de medicina deveria estar pautado nos fundamentos básicos de cada modalidade, enfatizando a necessidade do embasamento científico para as diversas condutas terapêuticas [112]. Diferentes níveis de competência em CAM são reconhecidos nos EUA: a) baixo, em que os médicos possuem conhecimentos básicos para indicar e encaminhar seus pacientes a outros profissionais mais qualificados; b) médio, em que a habilidade prática permite que os médicos atuem em condições e patologias específicas; c) alto, em que a competência lhes dá a habilidade para tratar diversas doenças.

Na década passada, o NCCAM-NIH financiou o Projeto de Educação em Medicina Alternativa e Complementar, com propostas que visavam integrar a CAM aos currículos das escolas de medicina, fomentando a formação de profissionais para suprir a demanda da população. Com essa iniciativa, diversos benefícios foram gerados: aumento das atividades acadêmicas na área, criação de novos programas e aumento das colaborações intra e interuniversidades. Desafios comuns incluíram a necessidade de professores qualificados, mudanças e adensamentos dos currículos, falta de definição nas práticas de CAM e sustentabilidade futura aos programas [113,114].

Iniciativa semelhante surgiu no Canadá, com o objetivo de criar programas para integrar CAM na graduação médica. As atividades do projeto incluíam a elaboração de competências específicas na área, revisões de tópicos relevantes, repositório de recursos de ensino e aprendizagem, e um guia para o desenvolvimento, implantação e sustentabilidade do currículo em CAM [115].

Um consórcio constituído por dezenas de escolas médicas dos EUA, Canadá e México, com programas ativos no ensino de CAM e medicina integrativa, vem reunindo esforços para incorporar essas abordagens ao currículo das escolas e residências médicas. O Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine (CAHCIM) [116] tem influenciado o National Board of Medical Examiners (EUA) para incluir nas suas provas de avaliação questões sobre CAM e medicina integrativa.

Levantamento realizado junto a 41 escolas médicas da Coréia (2007-2010) [117] revelou que CAM era ensinada oficialmente em 35 (85,4%) das escolas consultadas na forma de cursos de introdução à CAM ou medicina integrativa (88,6%), medicina tradicional coreana (57,1%), homeopatia/naturopatia (31,4%) e acupuntura (28,6%). O formato educacional incluía palestras com professores e demonstrações com praticantes. A ordem de valor das principais competências foi atitude (40/41), conhecimento (32/41) e habilidade (6/41).

No Brasil, a homeopatia e a acupuntura são ensinadas na forma de disciplinas eletivas/optativas [118,119] em poucas faculdades de medicina, estando sua incorporação ao currículo na dependência da vontade política de coordenadores de cursos e/ou diretores dessas instituições, sendo ministradas, comumente, de forma voluntária por médicos especialistas nas áreas [4,6,8,120].

Assim como ocorre no Brasil há décadas, cresce em outros países a proposta de incorporar disciplinas eletivo-optativas de homeopatia e acupuntura ao currículo das escolas médicas, evidenciando que desfazem preconceitos existentes e incorporam atitudes positivas em relação às referidas terapêuticas nos futuros médicos. [6,121-123]

### ***Residência médica e pós-graduação***

Nos EUA, a Society of Teachers of Family Medicine Group on Alternative Medicine desenvolveu um consenso de recomendações sobre atitudes, conhecimentos e habilidades em CAM para serem incorporadas ao treinamento da residência dos médicos de família [124]: influência cultural nas convicções e nas escolhas sobre saúde; bases teóricas e filosóficas das abordagens em CAM; indicações e potenciais efeitos adversos de cada tratamento; evidências científicas de eficácia e custo-benefício de cada modalidade.

Em 1996, surgiu na Universidade do Arizona uma nova proposta para a educação médica intitulada ‘medicina integrativa’, definida como uma “medicina que enfatiza a relação médico-paciente e integra o melhor da CAM com o melhor da medicina convencional”, englobando aspectos humanísticos, preventivos e curativos dos diversos modelos terapêuticos existentes. A proposta da medicina integrativa é criar uma forma em que médicos convencionais e não convencionais possam trabalhar juntos, de forma confortável, em prol da melhoria de seus pacientes.

O Program in Integrative Medicine (PIM) [109] inclui 2 anos de bolsas de estudo para 4 médicos residentes com média de 6 anos de experiência clínica prévia. O 1º ano do programa é dividido em 3 módulos didáticos: “fundamentos filosóficos”, “práticas de estilo de vida” (promoção e prevenção à saúde) e “diversos sistemas terapêuticos” (fitoterapia, medicina manual, medicina chinesa, homeopatia, medicina energética e alopatia). No 2º ano, os residentes passam por 4 módulos de aprimoramento, compostos por “integração clínica” (aplicação do conhecimento teórico na prática clínica), “reflexão e desenvolvimento pessoal”, “educação em pesquisa” e “liderança”. Os residentes devem selecionar uma terapêutica não convencional para treinamento adicional no 2º ano, sendo estimulados a experimentar em si próprios as modalidades que recomendam a seus pacientes. Na adaptação da medicina integrativa ao currículo da residência médica convencional, cada residente dedica 8-10 horas semanais ao estudo de CAM, contabilizando 1.000 horas de instrução no programa de 2 anos.

Na Bruce Rappaport Faculty of Medicine (Haifa, Israel) [125] foi instituído um curso eletivo de introdução à CAM, dirigido a residentes e especialistas do Departamento de Medicina de Família, onde são ensinadas fitoterapia, medicina tradicional chinesa, homeopatia e medicina nutricional, em 4 módulos com 16 sessões (4 sessões/ módulo/ terapêutica). Essa iniciativa induziu uma mudança positiva na atitude e no interesse dos médicos em relação à CAM baseada em evidências, fazendo com que passassem a recomendá-la a seus pacientes, empregando-a também em si próprios e em seus familiares.

Analisando as diversas iniciativas desenvolvidas nas últimas décadas, pesquisadores discutem o que deve ser ensinado em um curso de CAM e como ministrá-lo, buscando traçar diretrizes para que os programas sejam aprimorados e atinjam seus objetivos [126-131].

No Brasil, os programas para residência médica em homeopatia e acupuntura foram aprovados pela Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM) em 2002 (Resolução CFM nº 1634/2002), com acesso direto e 2 anos de duração (R1 e R2). Enquanto a residência em homeopatia é oferecida em apenas 3 instituições brasileiras (Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul e Hospital Público Regional de Betim) [132], a acupuntura é oferecida, atualmente, em 8 instituições [133]: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato Oliveira (SP), Hospital Regional Homero de Miranda Gomes São José (SC), Hospital Universitário Prof. Polidoro Ernani de São Thiago (UFSC), Universidade Federal de São Paulo, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e Hospital de Base do Distrito Federal.

De maneira geral, o ensino médico da homeopatia e da acupuntura no Brasil ocorre há décadas sob a forma de cursos de especialização ou pós-graduação *lato sensu*, ministrados pelas entidades formadoras [134,135] e com carga horária em torno de 1.200 horas-aula, capacitando os médicos a prestarem as provas de títulos de especialista junto ao convênio das entidades de classe com a AMB [136,137].

## Discussão

Práticas terapêuticas não convencionais como a homeopatia e a acupuntura têm se apresentado como uma opção de tratamento para as mais diversas enfermidades humanas, sendo procuradas, nos últimos anos, por um contingente crescente da população mundial. Embora apresentem aplicação clínica ampla e secular (milenar, no caso da acupuntura), sejam reconhecidas como especialidades médicas, estejam disponibilizadas em serviços públicos de saúde (SUS), tenham suas consultas e procedimentos reembolsados pelas empresas de seguro médico e apresentem pressupostos científicos fundamentados no campo das pesquisas básicas e clínicas [118,119,138-141], o desconhecimento de seus aspectos fundamentais pela classe médica resulta em preconceitos e críticas infundadas, perpetuadas pela ausência do ensino regular na grade curricular das faculdades de medicina.

No intuito de superar esses entraves, a homeopatia e a acupuntura deveriam estar inseridas no currículo de todas as faculdades de medicina brasileiras, na forma de disciplinas eletivo-optativas e obrigatórias. Considerando a complexidade e a diversidade dessas racionalidades médicas, a carga horária para uma disciplina teórica deveria corresponder a um mínimo de 30 horas-aula (2 créditos), trazendo aos estudantes um conhecimento suficiente para aconselharem seus futuros pacientes no uso dessas terapêuticas. Essas mesmas disciplinas também poderiam ser disponibilizadas nos diversos programas de pós-graduação e residência médica. Ambulatórios e ligas acadêmicas deveriam ser oferecidos em conjunto com as disciplinas teóricas, para permitir uma vivência clínica e terapêutica aos estudantes.

Ampliando a oferta para a pós-graduação *lato sensu* e a residência médica nestas modalidades, segundo cargas horárias e programas específicos, as evidências científicas que respaldem estes modelos terapêuticos deveriam estar presentes em todas as iniciativas, por traduzirem para a linguagem acadêmica pressupostos e concepções distintos dos usualmente ensinados, facilitando a compreensão dos aprendizes.

No entanto, de forma análoga à necessidade de um número expressivo de médicos homeopatas e acupunturistas para atuarem nas redes públicas e privadas de assistência, suficiente para responder à demanda reprimida de pacientes que buscam essas terapêuticas, professores e pesquisadores habilitados nessas áreas também deveriam fazer parte do corpo docente das faculdades de medicina, para que propostas de ensino, pesquisa e assistência pudessem ser elaboradas e viabilizadas de forma efetiva. A união desses profissionais em departamentos específicos permitiria a troca de experiências e a execução dessas iniciativas.

Exemplo desse tipo de organização ocorre na Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO, instituição pioneira no ensino acadêmico da homeopatia, que possui um Departamento de Homeopatia e Terapêutica Complementar constituído por professores habilitados (médicos homeopatas) e contratados, encarregados pelo ambulatório didático e pelas disciplinas Matéria Médica Homeopática (obrigatória, 30 horas-aula, 2 créditos), Clínica Homeopática (optativa, 30 horas-aula, 2 créditos) e Terapêutica Homeopática (optativa, 30 horas-aula, 2 créditos) [142]. A partir de 2004, essa estrutura permitiu o oferecimento da residência médica em homeopatia pela instituição.

Pelo fato de a acupuntura e a homeopatia serem utilizadas de forma complementar e adjuvante no tratamento de uma infinidade de enfermidades modernas, causa perplexidade a ausência destas especialidades na composição das equipes médicas dos diversos serviços de saúde, públicos e privados. Praticamente, todos os ambulatórios e enfermarias deveriam contar com a aplicação destas alternativas terapêuticas, minimizando o sofrimento dos pacientes, melhorando a resolutividade das doenças e diminuindo os custos e os efeitos colaterais dos tratamentos convencionais. Infelizmente, esses aspectos não são valorizados por coordenadores de cursos médicos, administradores de hospitais e gestores de políticas em saúde.

Respostas a esse paradoxo foram sugeridas em análise dos fatores facilitadores e dificultadores para a implantação de políticas públicas em homeopatia, realizada junto a gestores dos municípios de São Paulo [143]. Como aspectos 'facilitadores', foram citados: presença de médicos homeopatas na rede, demanda de usuários interessados pela homeopatia, aceitação do gestor pela homeopatia e suas propostas, baixo custo dos medicamentos homeopáticos e existência de serviços de referência capazes de acolher a terapêutica homeopática. Dentre os 'dificultadores', teríamos: contratação de médicos homeopatas (principal dificuldade), influência de instância superior contrária à homeopatia, prioridade para as necessidades básicas da saúde municipal antes de instituir novos projetos, aquisição e fornecimento dos medicamentos, tempo utilizado nas consultas homeopáticas e o desconhecimento da racionalidade médica homeopática.

Em 2006, o Ministério da Saúde criou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC, Portaria MS Nº 971/2006) [144,145], garantindo acesso

parcial da população às terapêuticas não convencionais. Com a PNPI, os pacientes têm acolhimento gratuito nas áreas de Medicina Tradicional Chinesa/Acupuntura, Homeopatia, Plantas Medicinais e Fitoterapia, dentre outras, disponibilizadas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) e nos Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASFs), além dos hospitais.

Com resultados tímidos perante o enorme interesse por estas práticas, os efeitos desta política ilustram a importância que deveria ser dada ao ensino médico destas abordagens complementares em saúde: em 2007, após a implantação da PNPI, foram realizados 97.240 procedimentos de acupuntura e, no ano seguinte, este número aumentou para 216.616, com um incremento de 122%. No caso da homeopatia, em 2007, foram realizadas 312.533 consultas [146]. Vale ressaltar que, nessa época, a homeopatia estava disponibilizada na rede pública em apenas 2% dos municípios brasileiros e em escassas iniciativas.

## Conclusões

Traçando o panorama da educação médica em CAM, esperamos estimular a discussão sobre a importância das escolas médicas brasileiras em se adequarem às demandas nessa área, pois o ensino, a pesquisa e a assistência em homeopatia e acupuntura vêm ao encontro das necessidades da sociedade, que se interessa por essas práticas e deve ser corretamente orientada pelos médicos quanto aos mecanismos de ação, as indicações terapêuticas, as interações medicamentosas e os possíveis efeitos adversos, a fim de que possa utilizá-las de forma segura e eficaz.

Por outro lado, essas evidências também devem respaldar e incrementar o apoio dedicado pelas instituições representativas da classe médica (AMB, CFM, Conselhos Regionais de Medicina, dentre outras) à implantação e disponibilização da homeopatia e da acupuntura, como especialidades médicas, nos diversos setores e serviços de saúde, em vista da escassez do seu oferecimento e do crescente interesse da população por essas práticas terapêuticas.

## Referências

1. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). National Institutes of Health, Bethesda, MD, 2017. Disponível em: <http://nccam.nih.gov/>.
2. Scheffer M. Demografia médica no Brasil. v.2. Cenários e indicadores de distribuição. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, 2013.
3. Scheffer M, Biancarelli A, Cassenote A, et al. Demografia Médica no Brasil 2015. Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da USP. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Conselho Federal de Medicina. São Paulo: 2015.
4. Teixeira MZ, Lin CA, Martins MA. O ensino de práticas não-convencionais em saúde nas faculdades de medicina: panorama mundial e perspectivas brasileiras. Rev Bras Educ Med. 2004;28(1):51-60.

5. Teixeira MZ, Lin CA, Martins MA. Homeopathy and acupuncture teaching at Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: the undergraduates' attitudes. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(2):77-82.
6. Teixeira MZ. Homeopatia: desinformação e preconceito no ensino médico. *Rev Bras Educ Med.* 2007;31(1):15-20.
7. Teixeira MZ. Possíveis contribuições do modelo homeopático à humanização da formação médica. *Rev Bras Educ Med.* 2009;33(3):454-63.
8. Amadera JE, Pai HJ, Hsing WT, Teixeira MZ, Martins MA, Lin CA. The teaching of acupuncture in the University of São Paulo School of Medicine, Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(4):458-61.
9. Teixeira MZ, Lin CA. Educação médica em terapêuticas não convencionais. *Rev Med (São Paulo).* 2013;92(4):224-35.
10. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs and patterns of use. *N Eng J Med.* 1993; 328(4):246-52.
11. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA.* 1998;280(18):1569-75.
12. Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. *Altern Ther Health Med.* 2005;11(1):42-9.
13. Fisher P, Ward A. Complementary medicine in Europe. *BMJ.* 1994;309(6947):107-11.
14. Burg MA, Hatch RL, Neims AH. Lifetime use of alternative therapy: a study of Florida residents. *South Med J.* 1998;91(12):1126-31.
15. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Report.* 2008;(12):1-23.
16. Posadzki P, Watson LK, Alotaibi A, Ernst E. Prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) by patients/consumers in the UK: systematic review of surveys. *Clin Med (Lond).* 2013;13(2):126-31.
17. Furnham A, Forey J. The attitudes, behaviors, and beliefs of patients of conventional vs complementary (alternative) medicine. *J Clin Psychol.* 1994;50(3):458-69.
18. Veeramah EK, Holmes S. Complementary therapy: complement or threat to modern medicine? *J R Soc Health.* 2000;120(1):42-6.
19. Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national survey. *JAMA.* 1998;279(19):1548-53.
20. Mendicelli VSL. Homeopatia: percepção e conduta de clientela de postos de saúde de São Paulo. [Dissertação de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1994.
21. Moreira GN. Homeopatia em Unidade Básica de Saúde (UBS): um espaço disponível. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1999.
22. Lettner S, Kessel KA, Combs SE. Complementary and alternative medicine in radiation oncology: Survey of patients' attitudes. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(5):419-25.
23. Kessel KA, Lettner S, Kessel C, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) as Part of the Oncological Treatment: Survey about Patients' Attitude towards CAM in a University-Based Oncology Center in Germany. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165801.
24. Gottschling S, Meyer S, Längler A, Scharifi G, Ebinger F, Gronwald B. Differences in use of complementary and alternative medicine between children and adolescents

- with cancer in Germany: a population based survey. *Pediatr Blood Cancer*.2014;61(3):488-92.
25. Jeong MJ, Lee HY, Lim JH, Yun YJ. Current utilization and influencing factors of complementary and alternative medicine among children with neuropsychiatric disease: a cross-sectional survey in Korea. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:91.
  26. Hartmann N, Neininger MP, Bernhard MK, et al. Use of complementary and alternative medicine (CAM) by parents in their children and adolescents with epilepsy - Prevalence, predictors and parents' assessment. *Eur J Paediatr Neurol*.2016;20(1):11-9.
  27. Galicia-Connolly E, Adams D, Bateman J, et al. CAM use in pediatric neurology: an exploration of concurrent use with conventional medicine. *PLoS One*.2014;9(4):e94078.
  28. Al Ghamsi KM, Khurram H, Al-Natour SH, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine Among Dermatology Outpatients: Results From a National Survey. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(6):570-9.
  29. Berat S, Radulovic S. Trends in use of and attitudes held towards alternative and complementary medicine among patients treated in a Department of Medical Oncology in Serbia. A several-years-apart time survey study. *J BUON*. 2014;19(2):535-9.
  30. Hunter D, Oates R, Gawthrop J, Bishop M, Gill S. Complementary and alternative medicine use and disclosure amongst Australian radiotherapy patients. *Support Care Cancer*.2014;22(6):1571-8.
  31. The use of complementary and alternative medicine for patients with traumatic brain injury in Taiwan. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:211.
  32. Adler SR, Fosket JR. Disclosing complementary and alternative medicine use in the medical encounter. *J Fam Pract*. 1999;48(6):453-8.
  33. Saxe GA, Madlensky L, Kealey S, Wu DP, Freeman KL, Pierce JP. Disclosure to physicians of CAM use by breast cancer patients: findings from the Women's Healthy Eating and Living Study. *Integr Cancer Ther*. 2008;7(3):122-9.
  34. Giveon SM, Liberman N, Klang S, Kahan E. A survey of primary care physicians' perceptions of their patients' use of complementary medicine. *Complement Ther Med*. 2003;11(4):254-60.
  35. Silverstein DD, Spiegel AD. Are physicians aware of the risks of alternative medicine? *J Community Health*. 2001;26(3):159-74.
  36. Vora CK, Mansoor GA. Herbs and alternative therapies: relevance to hypertension and cardiovascular diseases. *Curr Hypertens Rep*. 2005;7(4):275-80.
  37. Dantas F. Desinformação e deformação no ensino médico: a homeopatia no contexto da farmacologia médica. *Rev Bras Educ Med*. 1985;9(1):25-9.
  38. White AR, Mitchell A, Ernst E. Familiarization with complementary medicine: report of a new course for primary care physicians. *J Altern Complement Med*. 1996;2(2):307-14.
  39. Ganesella EMF. Homeopatia nas escolas médicas: ensino, assistência e pesquisa no Estado de São Paulo. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1998.
  40. Straus SE. Complementary and alternative medicine: challenges and opportunities for American medicine. *Acad Med*. 2000;75(6) 572-3.
  41. Konefal J. The challenge of educating physicians about complementary and alternative medicine. *Acad Med*. 2002;77(9):847-50.
  42. Murdoch-Eaton D, Crombie H. Complementary and alternative medicine in the undergraduate curriculum. *Med Teach*. 2002;24(1):100-2.
  43. Frenkel M, Frye A, Heliker D, et al. Lessons learned from complementary and integrative medicine curriculum change in a medical school. *Med Educ*. 2007;41(2):205-13.

44. Rakel DP, Guerrera MP, Bayles BP, Desai GJ, Ferrara E. CAM education: promoting a salutogenic focus in health care. *J Altern Complement Med.* 2008;14(1):87-93.
45. Hui KK, Zylowska L, Hui EK, Yu JL, Li JJ. Introducing integrative East-West medicine to medical students and residents. *J Altern Complement Med.* 2002;8(4):507-15.
46. Park CM. Diversity, the individual, and proof of efficacy: complementary and alternative medicine in medical education. *Am J Public Health.* 2002;92(10):1568-72.
47. Kligler B, Maizes V, Schachter S, et al. Education Working Group, Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine. Core competencies in integrative medicine for medical school curricula: a proposal. *Acad Med.* 2004;79(6):521-31.
48. Cardini F, Weixin H. Moxibustion for correction of breech presentation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280(18):1580-4.
49. Coyle ME, Smith CA, Peat B. Cephalic version by moxibustion for breech presentation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD003928.
50. Harris WS, Gowda M, Kolb JW, et al. A randomized, controlled trial of the effects of remote, intercessory prayer on outcomes in patients admitted to the coronary care unit. *Arch Intern Med.* 1999;159(19):2273-8.
51. Coruh B, Ayele H, Pugh M, Mulligan T. Does religious activity improve health outcomes? A critical review of the recent literature. *Explore (NY).* 2005;1(3):186-91.
52. Dubey NP. Integrated medicine - many approaches, one service. *World Health Forum.* 1997;18(1):56-8.
53. Hilsden RJ, Verhoef MJ, Rasmussen H, Porcino A, DeBruyn JC. Use of complementary and alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(2):655-62.
54. Skovgaard L, Nicolajsen PH, Pedersen E, et al. Use of complementary and alternative medicine among people with multiple sclerosis in the Nordic Countries. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:841085.
55. Norred CL, Zamudio S, Palmer SK. Use of complementary and alternative medicines by surgical patients. *J Am Assoc Nurse Anesth.* 2000;68(1):13-8.
56. White A, Hayhoe S, Hart A, Ernst E. Adverse events following acupuncture: prospective survey of 32000 consultations with doctors and physiotherapists. *BMJ.* 2001;323(7311):485-6.
57. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet.* 1999;355(9198):134-8.
58. Linzer M, Konrad TR, Douglas J, et al. Management care, time pressure, and physician job satisfaction: results from the physician work life study. *J Gen Intern Med.* 2000;15(7):441-50.
59. Haas JS, Cook EF, Puopolo AL, Burstin HR, Cleary PD, Brennan TA. Is the professional satisfaction of general internists associated with patient satisfaction? *J Gen Med.* 2000;15(2):122-3.
60. Ernst E, Resch KL, Whie A. Complementary medicine. What physicians think of it: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1995;155(22):2405-8.
61. Pirotta MV, Cohen MM, Kotsirilos V, Farish SJ. Complementary therapies: have they become accepted in general practice? *Med J Aust.* 2000;172(3):105-9.
62. Corbin Winslow L, Shapiro H. Physicians want education about complementary and alternative medicine to enhance communication with their patients. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1176-81.
63. Sikand A, Laken M. Pediatricians' experience with and attitudes toward complementary/alternative medicine. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152(11):1059-64.
64. van Haselen RA, Reiber U, Nickel I, Jakob A, Fisher PA. Providing Complementary and Alternative Medicine in primary care: the primary care workers' perspective. *Complement Ther Med.* 2004;12(1):6-16.

65. Flannery MA, Love MM, Pearce KA, Luan JJ, Elder WG. Communication about complementary and alternative medicine: perspectives of primary care clinicians. *Altern Ther Health Med.* 2006;12(1):56-63.
66. Brown S. Use of complementary and alternative medicine by physicians in St. Petersburg, Russia. *J Altern Complement Med.* 2008;14(3):315-9.
67. Stange R, Amhof R, Moebus S. Complementary and alternative medicine: attitudes and patterns of use by German physicians in a national survey. *Altern Complement Med.* 2008;14(10):1255-61.
68. Bjerså K, Stener Victorin E, Fagevik Olsén M. Knowledge about complementary, alternative and integrative medicine (CAM) among registered health care providers in Swedish surgical care: a national survey among university hospitals. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:42.
69. Längler A, Boeker R, Kameda G, Seifert G, Edelhäuser F, Ostermann T. Attitudes and beliefs of paediatric oncologists regarding complementary and alternative therapies. *Complement Ther Med.* 2013;21 Suppl 1:S10-9.
70. Yang G, Lee R, Zhang H, Gu W, Yang P, Ling C. National survey of China's oncologists' knowledge, attitudes, and clinical practice patterns on complementary and alternative medicine. *Oncotarget.* 2017;8(8):13440-9.
71. Soós SÁ, Jeszenői N, Darvas K, Harsányi L. Complementary and alternative medicine: attitudes, knowledge and use among surgeons and anaesthesiologists in Hungary. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):443.
72. Brambila-Tapia AJ, Rios-Gonzalez BE, Lopez-Barragan L, Saldaña-Cruz AM, Rodriguez-Vazquez K. Attitudes, Knowledge, Use, and Recommendation of Complementary and Alternative Medicine by Health Professionals in Western Mexico. *Explore (NY).* 2016;12(3):180-7.
73. Muecke R, Paul M, Conrad C, et al. Complementary and Alternative Medicine in Palliative Care: A Comparison of Data From Surveys Among Patients and Professionals. *Integr Cancer Ther.* 2016;15(1):10-6.
74. Linde K, Alschner A, Friedrichs C, Wagenpfeil S, Karsch-Völk M, Schneider A. Belief in and use of complementary therapies among family physicians, internists and orthopaedists in Germany - cross-sectional survey. *Fam Pract.* 2015;32(1):62-8.
75. Barikani A, Beheshti A, Javadi M, Yasi M. Knowledge, Attitude and Practice of General Practitioners toward Complementary and Alternative Medicine: a Cross-Sectional Study. *Acta Med Iran.* 2015;53(8):501-6.
76. Gallinger ZR, Nguyen GC. Practices and attitudes toward complementary and alternative medicine in inflammatory bowel disease: a survey of gastroenterologists. *J Complement Integr Med.* 2014;11(4):297-303.
77. Braun L, Harris J, Katris P, et al. Clinical Oncology Society of Australia position statement on the use of complementary and alternative medicine by cancer patients. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014;10(4):289-96.
78. Jarvis A, Perry R, Smith D, Terry R, Peters S. General practitioners' beliefs about the clinical utility of complementary and alternative medicine. *Prim Health Care Res Dev.* 2015;16(3):246-53.
79. Wahner-Roedler DL, Lee MC, Chon TY, Cha SS, Loehrer LL, Bauer BA. Physicians' attitudes toward complementary and alternative medicine and their knowledge of specific therapies: 8-year follow-up at an academic medical center. *Complement Ther Clin Pract.* 2014;20(1):54-60.
80. Andritzky W. Medical students and alternative medicine - a survey. *Gesundheitswesen.* 1995;57(6):345-8.
81. Hopper I, Cohen M. Complementary therapies and the medical profession: a study of medical students' attitudes. *Altern Ther Health Med.* 1998;4(3):68-73.

82. Yeo AS, Yeo JC, Yeo C, Lee CH, Lim LF, Lee TL. Perceptions of complementary and alternative medicine amongst medical students in Singapore--a survey. *Acupunct Med*. 2005;23(1):19-26.
83. Chaterji R, Tractenberg RE, Amri H, Lumpkin M, Amorosi SB, Haramati A. A large-sample survey of first- and second-year medical student attitudes toward complementary and alternative medicine in the curriculum and in practice. *Altern Ther Health Med*. 2007;13(1):30-5.
84. Greiner KA, Murray JL, Kallail KJ. Medical student interest in alternative medicine. *J Altern Complement Med*. 2000;6(3):231-4.
85. Rosenbaum ME, Nisly NL, Ferguson KJ, Kligman EW. Academic physicians and complementary and alternative medicine: an institutional survey. *Am J Med Qual*. 2002;17(1):3-9.
86. Frenkel M, Frye A, Heliker D, et al. Lessons learned from complementary and integrative medicine curriculum change in a medical school. *Med Educ*. 2007;41(2):205-13.
87. Loh KP, Ghorab H, Clarke E, Conroy R, Barlow J. Medical students' knowledge, perceptions, and interest in complementary and alternative medicine. *J Altern Complement Med*. 2013;19(4):360-6.
88. Kemper KJ, Vincent EC, Scardapane JN. Teaching an integrated approach to complementary, alternative, and mainstream therapies for children: a curriculum evaluation. *J Altern Complement Med*. 1999;5(3):261-8.
89. Prajapati SH, Kahn RF, Stecker T, Pulley L. Curriculum planning: a needs assessment for complementary and alternative medicine education in residency. *Fam Med*. 2007;39(3):190-4.
90. Cohen JJ. Reckoning with alternative medicine. *Acad Med*. 2000;75(6):571.
91. Joyce P, Wardle J, Zaslawski C. Medical student attitudes towards complementary and alternative medicine (CAM) in medical education: a critical review. *J Complement Integr Med*. 2016;13(4):333-345.
92. Flaherty G, Fitzgibbon J, Cantillon P. Attitudes of medical students toward the practice and teaching of integrative medicine. *J Integr Med*. 2015;13(6):412-5.
93. Liu MA, Nguyen J, Nguyen A, Kilgore DB. Longitudinal survey on integrative medicine education at an underserved health centre. *Educ Prim Care*. 2015;26(6):404-9.
94. Gardiner P, Filippelli AC, Lebensohn P, Bonakdar R. Family medicine residency program directors attitudes and knowledge of family medicine CAM competencies. *Explore (NY)*. 2013;9(5):299-307.
95. Frenkel M, Arye EB. The growing need to teach about complementary and alternative medicine: questions and challenges. *Acad Med*. 2001;76(3):251-4.
96. British Medical Association. Complementary medicine: new approaches to good practice. Londres, BMA, 1993.
97. Morgan D, Glanville H, Mars S, Nathanson V. Education and training in complementary and alternative medicine: a postal survey of UK universities, medical schools and faculties of nurse education. *Comp Ther Med*. 1998;6(2):64-70.
98. Barberis L, de Toni E, Schiavone M, Zicca A, Ghio R. Unconventional medicine teaching at the Universities of the European Union. *J Altern Complement Med*. 2001;7(4):337-43.
99. Ethics manual. Fourth edition. American College of Physicians. *Ann Int Med*. 1998;128(7):576-94.
100. Bhattacharya B. MD programs in the United States with complementary and alternative medicine education opportunities: an ongoing listing. *J Altern Complement Med*. 2000;6(1):77-90.
101. Carlston M, Stuart MR, Jonas W. Alternative medicine instruction in medical

- schools and family practice residency programs. *Fam Med.* 1997;29(8):559-62.
102. Wetzel MS, Eisenberg DM, Kaptchuck TJ. Courses involving complementary and alternative medicine at U.S. medical schools. *JAMA.* 1998;280(9):784-7.
103. Ruedy J, Kaufman DM, MacLeod H. Alternative and complementary medicine in Canadian medical schools: a survey. *Can Med Assoc J.* 1999;160(6):816-7.
104. Tsuruoka K, Tsuruoka Y, Kajii E. Complementary medicine education in Japanese medical schools: a survey. *Complement Ther Med.* 2001;9(1):28-33.
105. Brokaw JJ, Tunnicliff G, Raess BU, Saxon DW. The teaching of complementary and alternative medicine in U.S. medical schools: a survey of course directors. *Acad Med.* 2002;77(9):876-81.
106. Melchart D, Linde K, Weidenhammer W, Worku F, Wagner H. The integration of natural healing procedures into research and teaching at German universities. *Altern Ther Health Med.* 1995;1(1):30-3.
107. Chi C. Integrating traditional medicine into modern health care systems: examining the role of Chinese medicine in Taiwan. *Soc Sci Med.* 1994;39(3):307-21.
108. Kim JS, Kim DH, Lee WK, et al. Possibility in unification of oriental and western medicine education by combination of educational curricula. *Uisahak.* 1999;8(2):269-77.
109. Maizes V, Schneider C, Bell I, Weil A. Integrative medical education: development and implementation of a comprehensive curriculum at the University of Arizona. *Acad Med.* 2002;77(9):851-60.
110. Laken MP, Cosovic S. Introducing alternative/complementary healing to allopathic medical students. *J Altern Complement Med.* 1995;1(1):93-8.
111. Hui KK, Zylowska L, Hui EK, Yu JL, Li JJ. Introducing integrative East-West medicine to medical students and residents. *J Altern Complement Med.* 2002;8(4):507-15.
112. Straus SE. Complementary and alternative medicine: challenges and opportunities for American medicine. *Acad Med.* 2000;75(6):572-3.
113. Pearson NJ, Chesney MA. The CAM Education Program of the National Center for Complementary and Alternative Medicine: an overview. *Acad Med.* 2007;82(10):921-6.
114. Lee MY, Benn R, Wimsatt L, et al. Integrating complementary and alternative medicine instruction into health professions education: organizational and instructional strategies. *Acad Med.* 2007;82(10):939-45.
115. Verhoef MJ, Brundin-Mather R. A national approach to teaching complementary and alternative medicine in Canadian medical schools: The CAM in UME Project. *Proc West Pharmacol Soc.* 2007;50:168-73.
116. Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine (CAHCIM), 2013. Disponível em: <http://www.imconsortium.org/>.
117. Kim DY, Park WB, Kang HC, et al. Complementary and alternative medicine in the undergraduate medical curriculum: a survey of Korean medical schools. *J Altern Complement Med.* 2012;18(9):870-4.
118. Disciplina Optativa Fundamentos da Homeopatia (FMUSP), 2013. Disponível em: <http://www.fm.usp.br/homeopatia/>.
119. Centro de Acupuntura do Instituto de Ortopedia (HCFMUSP), 2013. Disponível em: <http://www.fmusp.org.br/>.
120. Salles SAC. A presença da homeopatia nas faculdades de medicina brasileiras: resultados de uma investigação exploratória. *Rev Bras Educ Med.* 2008;32(3):283-90.
121. Jocham A, Kriston L, Berberat PO, Schneider A, Linde K. How do medical students engaging in elective courses on acupuncture and homeopathy differ from unselected students? A survey. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):148.

122. Klafke N, Homberg A, Glassen K, Mahler C. Addressing holistic healthcare needs of oncology patients: Implementation and evaluation of a complementary and alternative medicine (CAM) course within an elective module designed for healthcare professionals. *Complement Ther Med.* 2016;29:190-5.
123. Lehmann B, Krémer B, Werwick K, Herrmann M. Homeopathy as elective in undergraduate medical education--an opportunity for teaching professional core skills. *GMS Z Med Ausbild.* 2014;31(1):Doc7.
124. Kliger B, Gordon A, Stuart M, Sierpina V. Suggested curriculum guidelines on complementary and alternative medicine: recommendations of the Society of Teachers of Family Medicine Group on Alternative Medicine. *Fam Med.* 2000;32(1):30-3.
125. Ben-Arye E, Frenkel M. [Between metaphor and certainty: teaching an introductory course in complementary medicine]. *Harefuah.* 2001;140(9):855-9,893.
126. Marcus DM. How should alternative medicine be taught to medical students and physicians? *Acad Med.* 2001;76(3):224-9.
127. Sampson W. The need for educational reform in teaching about alternative therapies. *Acad Med.* 2001;76(3):248-50.
128. Frenkel M, Ben Arye E. The growing need to teach about complementary and alternative medicine: questions and challenges. *Acad Med.* 2001;76(3):251-4.
129. Ben-Arye E, Frenkel M. An approach to teaching physicians about complementary medicine in the treatment of cancer. *Integr Cancer Ther.* 2004;3(3):208-13.
130. Frenkel M, Ben-Arye E, Hermoni D. An approach to educating family practice residents and family physicians about complementary and alternative medicine. *Complement Ther Med.* 2004;12(2-3):118-25.
131. Jonas WB, Eisenberg D, Hufford D, Crawford C. The evolution of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in the USA over the last 20 years. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(1):65-72.
132. Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB). Residência médica. Disponível em: <http://www.amhb.org.br/category/residencia-medica/>.
133. Colégio Médico Brasileiro de Acupuntura (CMBA). Formação, Formação profissional, Residência médica. Disponível em:  
<http://www.cmba.org.br/materias.asp?id=21&materia=14&conteudo=Resid%C3%A3ncia+M%C3%A9dica#materia>.
134. Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB). Cursos, Entidades Formadoras. Disponível em: <http://www.amhb.org.br/escolas-formadoras/>.
135. Colégio Médico Brasileiro de Acupuntura (CMBA). Formação, Formação profissional, Cursos de formação reconhecidos pelo CMBA. Disponível em:  
<http://www.cmba.org.br/materias.asp?id=21&materia=57&conteudo=Cursos+de+Forma%C3%A7%C3%A3o+em+Acupuntura+Reconhecido+pelo+CMBA+em+Atividade>.
136. Associação Médica Brasileira (AMB). Título de Especialista em Homeopatia (TEH). Disponível em: <http://www.amhb.org.br/category/teh2016/>.
137. Colégio Médico Brasileiro de Acupuntura (CMBA). Formação, Título de Especialista em Acupuntura. Disponível em:  
<http://www.cmba.org.br/materias.asp?id=21&materia=12&conteudo=T%C3%ADtulo+de+Especialista+em+Acupuntura>.
138. Teixeira MZ. Homeopatia: ciência, filosofia e arte de curar. Disponível em: <http://www.homeozulian.med.br/>.
139. Teixeira MZ. Evidências científicas da episteme homeopática. *Rev Homeop.* 2011;74(1-2):33-56. Disponível em:  
<http://www.aph.org.br/revista/index.php/aph/article/view/61/79>.
140. Chin AL, Wu TH, Hong JP. Acupuntura: uma modalidade terapêutica validada no arsenal terapêutico do médico atual. *Rev Med (São Paulo).* 2006;85(3):110-3. Disponível em: <http://revistas.usp.br/revistadc/article/view/59221>.

141. Chin AL, Wu TH, Hong JP. Acupuntura: prática baseada em evidências. Rev Med (São Paulo). 2008;87(3):162-5. Disponível em: <http://revistas.usp.br/revistadc/article/view/59074>.
142. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Escola de Medicina e Cirurgia. Departamentos. Departamento de Homeopatia e Terapêutica Complementar. Disponível em: <http://www.unirio.br/emc/corpo-docente-1/departamento-de-homeopatia-e-terapeutica-complementar-dhtc>.
143. Galhardi WMP, Barros NF, Leite-Mor ACMB. A homeopatia na rede pública do Estado de São Paulo: facilitadores e dificultadores. Rev bras med fam comunidade. 2012; 7(22). Disponível em: <http://www.rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/413/454>.
144. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS, 2006. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnpic.pdf>.
145. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS, 2015. 2<sup>a</sup> Ed. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_praticas\\_integrativas\\_complementares\\_2ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf).
146. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Notícias: Acesso à medicina não convencional cresce no SUS, 2010. Disponível em: <http://portalsauder.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-anteriores-agencia-saude/4068-acesso-a-medicina-nao-convencional-cresce-no-sus>.

## Fundamentação científica do princípio de cura homeopático na farmacologia moderna

Marcus Zulian Teixeira

### Resumo

**Introdução:** O modelo homeopático de tratamento utiliza o ‘princípio dos semelhantes’ como método terapêutico, administrando medicamentos que causam determinados sintomas em indivíduos saudáveis para tratar sintomas semelhantes em indivíduos doentes (*similia similibus curantur*), com o intuito de despertar uma reação secundária e curativa do organismo contra os seus próprios distúrbios. Essa reação secundária (vital, homeostática ou paradoxal) do organismo está embasada no ‘efeito rebote’ dos fármacos modernos, evento adverso observado após a descontinuação de diversas classes de drogas que utilizam o ‘princípio dos contrários’ (*contraria contrariis curantur*) como método terapêutico. **Objetivo:** Esta revisão visa fundamentar cientificamente o princípio de cura homeopático perante a farmacologia clínica e experimental, através do estudo sistemático do efeito rebote dos fármacos modernos ou reação paradoxal do organismo. **Métodos:** Empregando como fonte de referência os estudos e revisões sobre o tema que vimos publicando desde 1998, atualizamos os dados acrescentando pesquisas recentes citadas na base de dados PubMed. **Resultados:** O efeito rebote ocorre após a descontinuação de inúmeras classes de fármacos com ação terapêutica contrária aos sintomas das doenças, exacerbando-os a níveis superiores aos anteriores do tratamento. Independente da doença, da droga, da dose e da duração do tratamento, o fenômeno rebote se manifesta numa pequena proporção de indivíduos suscetíveis. Seguindo as premissas homeopáticas, os fármacos modernos também podem ser utilizados segundo o princípio da similitude terapêutica, empregando o efeito rebote (reação paradoxal) de forma curativa. **Conclusões:** Evidenciado em centenas de estudos que atestam a similaridade de conceitos e manifestações, o efeito rebote dos fármacos modernos fundamenta cientificamente o princípio de cura homeopático. Embora o fenômeno rebote seja um evento adverso estudado pela farmacologia moderna, ele não é conhecido pelos profissionais da saúde, privando a classe médica de um saber indispensável ao manejo seguro dos fármacos.

### Palavras-chave

Homeopatia; Farmacologia; Efeitos fisiológicos de drogas; Lei dos semelhantes; Ação farmacodinâmica do medicamento homeopático; Ação secundária; Efeito rebote

### Scientific basis of the homeopathic healing principle in modern pharmacology

### Abstract

**Introduction:** Homeopathy employs the so-called ‘principle of similars’ as therapeutic method, which consists in administering medicines that cause certain symptoms in healthy

· Médico homeopata, PhD, Coordenador e pesquisador da disciplina optativa Fundamentos da Homeopatia (MCM0773) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). ☐ [mzulian@usp.br](mailto:mzulian@usp.br)

individuals to treat similar symptoms in sick individuals (*similia similibus curantur*) to arouse a secondary and healing reaction by the body against its own disorders. This secondary (vital, homeostatic or paradoxical) reaction of the body is based on the 'rebound effect' of modern drugs, a type of adverse event that occurs following discontinuation of several classes of drugs prescribed according to the 'principle of contraries' (*contraria contrariis curantur*). Aim: The present review sought to scientifically substantiate the homeopathic healing principle vis-à-vis experimental and clinical pharmacology through a systematic study of the rebound effect of modern drugs or paradoxical reaction of the body. Methods: Employing as reference the studies and revisions on the subject that we have published since 1998, we updated the data adding recent studies cited in database PubMed. Results: The rebound effect occurs after discontinuation of several classes of drugs with contrary action to the symptoms of diseases, exacerbating them to levels above the ones present before treatment. Regardless of disease, drug, dose and duration of treatment, the rebound phenomenon manifests in a small proportion of susceptible individuals. Following the homeopathic premises, modern drugs might also be used according to the principle of therapeutic similitude, thus employing the rebound effect (paradoxical reaction) in a curative manner. Conclusions: Evidenced in hundreds of studies that attest to the similarity of concepts and manifestations, the rebound effect of modern drugs scientifically substantiates the principle of homeopathic cure. Although the rebound phenomenon is an adverse event studied by modern pharmacology, it is not known by healthcare professionals, thus depriving doctors of knowledge indispensable for a safe management of drugs.

### Keywords

Homeopathy; Pharmacology; Physiological effects of drugs; Law of similars; Pharmacodynamic action of homeopathic remedies; Secondary action; Rebound effect

## Introdução

Desde a Grécia antiga, Hipócrates, o Pai da Medicina, ensinava que as doenças poderiam ser tratadas pelo ‘princípio dos contrários’ (*contraria contrariis curantur*) ou pelo ‘princípio dos semelhantes’ (*similia similibus curantur*), recomendações que foram seguidas por diversos expoentes das escolas médicas posteriores [1-3].

Na atualidade, o princípio dos contrários é aplicado em grande parte da terapêutica convencional, que emprega medicamentos com ação primária contrária (‘anti-’) aos sinais e sintomas das doenças para paliar ou neutralizar suas manifestações. Por outro lado, o princípio dos semelhantes é aplicado pela terapêutica homeopática, que emprega medicamentos com ação primária semelhante (*homeo*) aos sinais e sintomas das doenças para estimular uma reação secundária do organismo contra essas manifestações, ou seja, contra as próprias doenças.

O modelo homeopático de tratamento das doenças está embasado em quatro pilares: (1) princípio de cura pela semelhança (similitude terapêutica), (2) experimentação de medicamentos em indivíduos saudáveis (ensaios patogenéticos homeopáticos), (3) prescrição de medicamentos individualizados, e (4) uso de medicamentos dinamizados (ultradiluídos). Embora se atribua grande importância ao medicamento dinamizado (produzido através de diluições e agitações seriadas das substâncias medicinais), incorporado ao modelo homeopático em fase posterior e com o objetivo inicial de minimizar as possíveis agravações sintomáticas advindas da aplicação da similitude terapêutica, as duas primeiras premissas são os alicerces da episteme homeopática (núcleo rígido ou pressupostos centrais, segundo Imre Lakatos) [4], restando ao medicamento individualizado (escolhido segundo a totalidade de sinais e sintomas característicos) a condição inerente para que a reação terapêutica do organismo seja despertada [5,6].

Em vista da importância epistemológica da similitude terapêutica perante os demais pressupostos homeopáticos, em 1998 iniciamos a fundamentação científica do princípio de cura homeopático através do estudo sistemático do ‘efeito rebote’ dos fármacos modernos (‘reação paradoxal’ do organismo) [7-23], evidenciando a manifestação de uma reação secundária e oposta do organismo, após o término da ação primária, em inúmeras classes de drogas paliativas convencionais, analogamente ao descrito pela homeopatia, como veremos a seguir.

Ampliando esse corpo de evidências, expoentes da farmacologia moderna vêm sugerindo, na última década, uma estratégia terapêutica intitulada ‘farmacologia paradoxal’, semelhante à propagada pelo modelo homeopático há mais de 2 séculos, propondo o emprego de drogas convencionais que causam uma exacerbação da doença em curto prazo para tratar esta mesma doença em longo prazo [24-36]. De forma análoga, desde o início de nossos estudos [7-9], vimos propondo empregar os fármacos modernos segundo o princípio da similitude terapêutica, sugerindo utilizar as drogas que causam eventos adversos similares às manifestações das doenças para tratá-las homeopaticamente, utilizando o efeito rebote (reação paradoxal) de forma curativa [37-43], com resultados animadores e inúmeras indicações [44-46]. Ilustramos essa tese com a aplicação de

estrogênio dinamizado para o tratamento da dor pélvica associada à endometriose (vide artigo específico neste mesmo dossiê).

A presente revisão atualizada sobre o efeito rebote dos fármacos modernos visa fundamentar cientificamente o princípio de cura homeopático (similitude terapêutica) perante a farmacologia clínica e experimental, evidenciando as propriedades, particularidades e similaridades de ambos os fenômenos.

## Materiais e métodos

Empregando como fonte de referência os estudos e revisões sobre o efeito rebote que vimos publicando desde 1998 [4-20,34-43], atualizamos os dados com trabalhos recentes citados na base de dados PubMed através de pesquisa com as palavras-chave 'rebound', 'withdrawal', 'paradoxical', 'acetylsalicylic acid', 'anti-inflammatory', 'bronchodilator', 'antidepressant', 'statin', 'proton pump inhibitor', 'bisphosphonate', 'biological therapy' e 'immunomodulatory drug'. Descrevemos também as propostas que sugerem o uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude terapêutica [24-36,37-46], empregando o efeito rebote (reação paradoxal) de forma curativa, com exemplos na prática clínica atual.

## O princípio da similitude segundo o modelo homeopático

No desenvolvimento do modelo homeopático de tratamento das doenças, Samuel Hahnemann (1755-1843) utilizou o método fenomenológico de pesquisa qualitativa para descrever os efeitos dos fármacos de sua época na fisiologia humana e fundamentar o princípio da similitude terapêutica. Após verificar que medicamentos utilizados para curar sinais e sintomas em indivíduos doentes despertavam manifestações semelhantes quando experimentados por indivíduos saudáveis, Hahnemann buscou confirmar essa observação empírica através do método científico da analogia e da enumeração, pesquisando e encontrando na literatura centenas de relatos clínicos de médicos de todas as épocas e com diversas classes de drogas (argumentos fortes) que reiteravam sua constatação [47]. Em posse dessas evidências, utilizando-se da lógica aristotélica indutiva (*modus ponens*), esboçou o princípio de cura homeopático: *para uma substância medicinal curar sintomas no indivíduo doente ela deve causar sintomas semelhantes no indivíduo saudável*.

“[...] De onde procede a virtude curativa do *arsênico* em algumas formas de febres intermitentes, virtude atestada por milhares de exemplos, mas que ainda não se tem suficiente precaução em sua aplicação prática, e que preconizada já há muitos séculos por *Nicolás Myrepus*, foi plenamente comprovada depois por *Slevogt, Molitor, Jacobi, J. C. Bernhardt, Fauve, Brera, Darwin, May, Jackson, Jungken e Fowler*, se não estivesse fundamentada na virtude de produzir a febre, que todos os observadores, principalmente *Amatus Lusitanus, Degner, Buchholz, Heun e Knape* assinalaram entre os inconvenientes da administração dessa substância? Parece indubitável que o *arsênico* é um remédio muito eficaz contra

a angina do peito, como *E. Alexander* afirma, entendendo-se o que *Tachenius*, *Guilbert*, *Preussius*, *Thilenius* e *Pyl* observaram, isto é, que esse óxido determina uma forte opressão no peito, *Greselius* uma dispneia sufocante, e *Majault*, enfim, acessos súbitos de asma, acompanhados de uma grande prostração de forças". [47]

Inaugurando a homeopatia em 1796, com a publicação do *Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar o poder curativo das drogas* [48], Hahnemann descreve nesta revisão os efeitos farmacológicos de dezenas de medicamentos de sua época, discriminando as 'ações primárias diretas das drogas' e as consequentes e opostas 'ações secundárias indiretas do organismo', evidenciando o novo princípio curativo proposto. Exemplificando em algumas das inúmeras ações do mesmo *arsênico* citado anteriormente, teríamos:

*Arsênico (Arsenicum album).*

- *Ação primária direta*: Tendência a excitar o espasmo dos vasos sanguíneos e calafrios, com paroxismos diários; com o uso contínuo, em grandes doses, causa, gradualmente, um estado febril quase constante; diminuição do tônus da fibra muscular e da sensibilidade dos nervos (paralisias); promove a tosse (asma); causa alguma doença crônica de pele (com descamação).
- *Ação secundária indireta (princípio curativo)*: Tratamento da febre intermitente, com recorrência diária; útil na febre hética e remitente; em certos tipos de paralisias; na tosse (asma); em doenças de pele semelhantes.

Nos parágrafos 63 a 65 do *Organon da arte de curar* [49], Hahnemann esboça uma explicação fisiológica para esta 'lei natural de cura', fundamentando o princípio da similitude na ação primária da droga e na subsequente e oposta ação secundária, ou reação vital, do organismo:

"Toda força que atua sobre a vida, todo medicamento afeta, em maior ou menor escala, a força vital, causando certa alteração no estado de saúde do Homem por um período de tempo maior ou menor. A isso se chama ação primária. [...] A essa ação, nossa força vital se esforça para opor sua própria energia. Tal ação oposta faz parte de nossa força de conservação, constituindo uma atividade automática da mesma, chamada ação secundária ou reação". (*Organon da arte de curar*, § 63) [49]

Exemplifica esse princípio descrevendo as ações primárias dos medicamentos nos diversos sistemas fisiológicos e as consequentes ações secundárias, ou reações, do organismo, com efeitos opostos às alterações fisiológicas primárias, as quais induzem o organismo a retornar ao estado anterior à intervenção ("força de conservação" ou homeostase, segundo a fisiologia moderna):

"[...] À ingestão de café forte, segue-se uma superexcitação (ação primária); porém, um grande relaxamento e sonolência (reação, ação secundária) permanecem por algum tempo se não continuar a ser suprimido através de mais café (paliativo, de curta duração). Após o sono profundo e entorpecedor produzido pelo ópio (ação primária), a noite seguinte será tanto mais insone

(reação, ação secundária). Depois da constipação produzida pelo ópio (ação primária), segue-se diarreia (ação secundária) e, após purgativos que irritam os intestinos (ação primária), sobrevêm obstrução e constipação por vários dias (ação secundária). Assim, por toda parte, após a ação primária de uma potência capaz de, em grandes doses, transformar profundamente o estado de saúde do organismo sadio, é justamente o oposto que sempre ocorre na ação secundária, através de nossa força vital". (*Organon da arte de curar*, § 65) [49]

Relatando os resultados desagradáveis do emprego indiscriminado de medicamentos com ação contrária ou antagônica aos sinais e sintomas das doenças (*Organon da arte de curar*, § 59-61) [49], Hahnemann alerta para os riscos desta ação secundária (reação vital) do organismo produzir efeitos indesejáveis ("a recaída e mesmo uma evidente agravação do mal"). Dessa forma, negando a eficácia dos tratamentos paliativos ou antipáticos (princípio dos contrários) no tratamento das doenças crônicas, Hahnemann busca validar o tratamento homeopático (princípio da semelhança) segundo a lógica aristotélica dedutiva *modus tollens* ou 'modo que afirma pela negação' (prova indireta ou hipótese nula da bioestatística moderna).

"Jamais, no mundo, os sintomas importantes de uma doença persistente foram tratados com tais paliativos de ação oposta, sem que, ao fim de poucas horas, o estado contrário, a recaída, e mesmo uma evidente agravação do mal ocorressem. Para uma tendência persistente à sonolência diurna, prescrevia-se café, cujo efeito primário é a excitação; quando, porém, seu efeito terminava, a sonolência diurna aumentava. Para o frequente despertar noturno, dava-se ópio - sem levar em conta os demais sintomas da doença - que, em virtude de sua ação primária, produzia um sono anestesiante e entorpecedor; porém, nas noites subsequentes, a insônia se tornava ainda mais forte. Sem considerar os outros sinais mórbidos, prescrevia-se, para casos de diarreia crônica, justamente o ópio, cujo efeito primário é a prisão de ventre, mas que, após breve melhora da diarreia, só servia para torná-la ainda mais grave. As dores violentas e frequentes de toda espécie que podiam ser suprimidas apenas por pouco tempo com o ópio entorpecedor, voltavam, então, agravadas, muitas vezes, de modo insuportável ou sobrevinha outra afecção bem mais séria. [...] Procurou-se vencer a debilidade da bexiga com sua consequente retenção de urina com a tintura de cantárida, que irrita as vias urinárias pela sua ação antipática contrária, pela qual se efetuou, certamente, a princípio, a eliminação da urina; a seguir, porém, a bexiga se tornou mais insensível e menos contrátil, prestes a ficar paralisada. Com grandes doses de medicamentos purgativos e sais laxativos, que estimulam os intestinos a constantes evacuações, tentou-se curar uma tendência crônica à constipação, mas seus efeitos secundários tornaram os intestinos ainda mais constipados. [...] Partes do corpo muito queimadas, na verdade, encontram alívio imediato com aplicação de água fria; porém, a dor da queimadura aumenta inacreditavelmente a seguir e a inflamação atinge um grau ainda mais elevado. [...] Em uma palavra, a falsa teoria não se convence, mas a experiência nos ensina de maneira assustadora quantas vezes se agrava uma doença ou se produz algo ainda pior pela ação secundária de tais medicamentos antagônicos (antipáticos)". (*Organon da arte de curar*, § 59) [49]

Considerando que essa reação secundária do organismo (oposta à ação primária do fármaco) pode se manifestar com todas as classes de drogas, independentemente da dose (ponderal ou ultradiluída) e em qualquer indivíduo suscetível, Hahnemann eleva o princípio da similitude à categoria de “fenômeno natural” (*Organon da arte de curar*, § 58, 61, 110-112) [49].

Propondo administrar aos indivíduos doentes aquelas substâncias que despertavam sintomas semelhantes em indivíduos sadios, quando submetidas aos ensaios patogenéticos homeopáticos (semelhantes aos ensaios clínicos farmacológicos fase I) [50,51], o princípio da similitude terapêutica visa estimular uma reação homeostática curativa, induzindo o organismo a reagir contra os seus próprios distúrbios. Vale ressaltar que os termos ‘ação/reAÇÃO secundária’, ‘reAÇÃO vital’ ou ‘reAÇÃO homeostática’ representam o mesmo fenômeno, ou seja, a propriedade dos organismos vivos em manter a constância do meio interno (homeostase) através de auto-ajustes automáticos nos processos fisiológicos, que variam desde simples mecanismos celulares até complexas funções psíquicas.

### **O princípio da similitude segundo a farmacologia moderna [7-23]**

Perante a racionalidade científica e os conceitos farmacológicos modernos, a ‘ação primária’ descrita por Hahnemann corresponde aos ‘efeitos terapêuticos, adversos e colaterais’ das drogas convencionais. Por outro lado, a ‘ação secundária’ ou ‘reAÇÃO vital’ do modelo homeopático corresponde ao ‘efeito rebote’ ou ‘reAÇÃO paradoxal’ do organismo, observada após a descontinuação de inúmeras classes de fármacos que atuam de forma contrária (paliativa, antagônica ou enantiopática) aos sinais e sintomas das doenças.

Por definição, ‘efeito rebote’ significa a “produção de sintomas opostos aumentados quando terminou o efeito de uma droga ou o paciente já não responde à droga; se uma droga produz um efeito rebote, a condição em que ela foi usada para tratar pode retornar ainda mais forte quando a droga é descontinuada ou perde a eficácia” [52]. Analogamente, ‘reAÇÃO paradoxal’ significa uma resposta da droga oposta ao efeito previsto inicialmente. De forma generalizada, podemos entender o efeito rebote como uma manifestação automática e instintiva dos mecanismos homeostáticos do organismo no sentido de restabelecer o estado inicial alterado pela ação primária do fármaco, promovendo um efeito oposto e contrário ao esperado.

Segundo revisões que estudaram o fenômeno [53-55], o efeito rebote se manifesta após a suspensão ou a descontinuação do fármaco, produzindo manifestações de intensidade e/ou frequência superiores às inicialmente suprimidas (característica que o distingue do reaparecimento da doença de base após o término do efeito primário da droga), manifestando-se em intervalos e por períodos variáveis. Como aspecto intrínseco ao fenômeno, um tempo mínimo deve ser considerado para que se observe a verdadeira magnitude do mesmo, período necessário ao completo metabolismo da droga ou ausência do efeito terapêutico (tempo de meia-vida biológica). Apesar da suspensão do fármaco ser um pré-requisito para que o efeito rebote se manifeste, em vista da ação primária da droga persistir enquanto os receptores estiverem sendo ocupados, estudos evidenciam que o

efeito rebote pode ocorrer também no curso do tratamento, em função da falência terapêutica ou do desenvolvimento de tolerância, taquifilia ou dessensibilização dos receptores. Por outro lado, uma diminuição lenta e gradual das doses (*tapering*), evitando a descontinuação abrupta, minimiza a ocorrência do fenômeno rebote.

Os exemplos a seguir ilustram a universalidade do fenômeno rebote perante as diversas classes de fármacos [7-23]. Agentes utilizados no tratamento da angina pectoris (betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos, dentre outros), que promovem melhora na angina pela sua ação primária, podem desencadear exacerbações na intensidade e/ou na frequência da dor torácica após sua descontinuação. Fármacos utilizados no controle da hipertensão arterial [agonistas alfa-2 adrenérgicos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), inibidores da monoamina oxidase (MAO), nitratos, nitroprussiato de sódio e hidralazina, dentre outros] podem despertar hipertensão arterial rebote após cessar o efeito biológico primário. Drogas antiarrítmicas (adenosina, amiodarona, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, moricizina e procainamida, dentre outros) podem provocar exacerbação rebote das arritmias ventriculares basais. Medicamentos com ação antitrombótica (argatroban, bezafibrato, heparina, salicilatos, varfarina e clopidogrel, dentre outros) podem promover complicações trombóticas em decorrência do efeito rebote. Fármacos que apresentam efeito primário pleiotrópico ou vasculoprotetor (estatinas) podem causar disfunção endotelial rebote, predispondo a ocorrência de acidentes vasculares paradoxais.

De forma análoga, a suspensão de medicamentos psiquiátricos ansiolíticos (barbitúricos, benzodiazepinas e carbamatos, dentre outros), sedativo-hipnóticos (barbitúricos, benzodiazepinas, morfina, prometazina e zopiclone, dentre outros), estimulantes do sistema nervoso central (anfetaminas, cafeína, cocaína, mazindol e metilfenidato, dentre outros), antidepressivos (tricíclicos, inibidores da MAO e inibidores da recaptação de serotonina, dentre outros) ou antipsicóticos (clozapina, fenotiazínicos, haloperidol e pimozida, dentre outros) podem desencadear agravamento rebote do quadro basal após o término do efeito terapêutico primário. Drogas anti-inflamatórias (corticosteroides, ibuprofeno, indometacina, paracetamol e salicilatos, dentre outros) podem desencadear aumento rebote da inflamação, assim como trombose rebote (ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, salicilatos, rofecoxibe e celecoxibe, dentre outros), em vista de sua ação antiagregante plaquetária primária. Medicamentos analgésicos (cafeína, bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina, ergotamina, metisergida, opioides e salicilatos, dentre outros) podem desencadear hiperalgesia rebote.

Diuréticos (furosemida, torasemida e triantereno, dentre outros) podem causar retenção rebote de sódio e potássio, com consequente aumento da volemia basal e da pressão arterial. Broncodilatadores (beta-adrenérgicos de ação curta e prolongada, cromoglicato dissódico, epinefrina, ipatropio e nedocromil, dentre outros) podem promover broncoconstricção rebote como reação paradoxal do organismo à suspensão do tratamento. Medicamentos com ação antidiáspéptica (antiácidos, antagonistas do receptor H<sub>2</sub>, misoprostol, sucralfato e inibidores das bombas de próton, dentre outros) podem despertar aumento rebote na produção de ácido clorídrico e gastrina, com piora do quadro basal. Drogas antirreabsortivas ósseas utilizadas no tratamento da osteoporose (bifosfonatos, denosumabe e odanacatibe, dentre outras) podem causar fraturas atípicas paradoxais, em

decorrência do aumento rebote da atividade osteoclástica. A suspensão de fármacos usados para tratar a esclerose múltipla (glicocorticoides, interferon, acetato de glatiramer, natalizumabe e fingolimode, dentre outros) pode causar aumento rebote da atividade inflamatória da doença com exacerbação dos sintomas clínicos e aumento das lesões desmielinizantes. Drogas imunomoduladoras (anticorpos monoclonais recombinantes, inibidores do fator de necrose tumoral, dentre outros), indicadas para o tratamento da psoríase, causam psoríase rebote após a sua suspensão. Dentre outros exemplos.

Perante essas evidências da farmacologia clínica e experimental [7-23], o efeito rebote apresenta características semelhantes à ação ou reação secundária do modelo homeopático (*Organon da arte de curar*, § 59, 64, 69) [49]: (1) provoca uma reação do organismo oposta e em maior intensidade do que a ação primária da droga; (2) ocorre após cessar a ação primária da droga, como uma manifestação automática do organismo; (3) independe da droga, das doses, da duração do tratamento ou do tipo de sintoma (doença); (4) apresenta magnitude proporcional à ação primária da droga; e (5) se manifesta apenas em indivíduos suscetíveis (caráter idiossincrático).

Apesar da natureza idiossincrática do efeito rebote, que se manifesta em uma pequena porcentagem dos indivíduos, evidências científicas apontam para a ocorrência de eventos adversos graves e fatais em função dessa reação paradoxal do organismo após a descontinuação de distintas classes de fármacos, reiterando a magnitude do fenômeno, a necessidade do seu conhecimento pelos profissionais da saúde e os benefícios de sua utilização terapêutica segundo o princípio da similitude.

### **Efeito rebote promovendo eventos adversos graves e fatais [16,17,20,21]**

#### ***Efeito rebote dos fármacos antiagregantes plaquetários [10,11]***

##### ***Ácido acetilsalicílico (AAS)***

O AAS pertence à classe das drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINE) e não seletivas da enzima ciclooxygenase (COX), que catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (COX-2) e tromboxanos (COX-1). Largamente utilizado na prevenção dos eventos tromboembólicos, apresenta a propriedade de evitar a formação de trombos ao inibir a COX-1 [mediadora da atividade plaquetária ao estimular a síntese do tromboxano A2 (TXA<sub>2</sub>)] e a agregação plaquetária.

Após a descontinuação de drogas antiagregantes plaquetários empregadas na profilaxia do tromboembolismo, estudos experimentais [56-63] evidenciam a ocorrência de uma reação rebote ou paradoxal do organismo estimulando a produção de COX-1 e a atividade plaquetária (TXA2) a níveis superiores aos anteriores do tratamento, aumentando a probabilidade de eventos tromboembólicos [angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC)] em indivíduos suscetíveis.

Em estudo retrospectivo [64], 1.236 pacientes hospitalizados por síndrome coronariana aguda (SCA) foram investigados para avaliar se a ingestão profilática do AAS havia sido

interrompida. Os resultados mostraram que 51 casos de SCA haviam ocorrido no período de um mês após a descontinuação do AAS, representando 4,1% dos eventos coronários e 13,3% das recidivas. Entre os pacientes com recidiva, a incidência de SCA com supradesnívelamento do segmento ST foi maior entre aqueles que haviam suspendido o AAS, em relação aos 332 pacientes que não haviam suspendido (39% versus 18%,  $p=0,001$ ). O tempo médio entre a suspensão do AAS e o evento coronariano agudo foi de  $10 \pm 1,9$  dias. Esses resultados suportam a hipótese de que a suspensão do AAS em pacientes coronarianos pode representar um risco real para a ocorrência de novos eventos tromboembólicos.

Para investigar a descontinuação do AAS como fator de risco para acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), Maulaz et al. [65] conduziram um estudo de caso-controle com 309 casos com AVCI ou ataque isquêmico transitório (AIT) submetidos a tratamento com AAS por longo tempo antes do evento isquêmico e 309 controles que não tiveram AVCI nos últimos seis meses, comparando a frequência de descontinuação do AAS durante 4 semanas antes de um evento isquêmico cerebral nos casos com as 4 semanas antes da entrevista nos controles. A suspensão do tratamento com AAS foi associada a um *odds ratio* (OR) de 3,4 para AVCI ou AIT (intervalo de confiança – IC - de 95% 1,08-10,63;  $p<0,005$ ), ou seja, um risco 3,4 vezes maior de desenvolver acidentes isquêmicos em pacientes que interromperam o uso regular de AAS. Esses resultados enfatizam a importância da manutenção da terapia com AAS e dão uma estimativa do risco associado à descontinuação da terapia em pacientes com risco para AVCI.

Uma metanálise [66] foi realizada para avaliar os riscos da interrupção ou não adesão ao uso regular de AAS em 50.279 pacientes (6 estudos) com risco de desenvolver doença arterial coronariana (DAC). Um dos estudos (31.750 pacientes) avaliou a adesão à terapia na prevenção secundária da DAC, 2 estudos (2.594 pacientes) a suspensão do AAS na incidência da DAC aguda, 2 estudos (13.706 pacientes) a adesão à terapia antes ou logo após revascularização do miocárdio e outro (2.229 pacientes) a descontinuação do AAS em pacientes submetidos a implante de *stent* farmacológico. Em geral, a interrupção ou não adesão ao AAS esteve associada a um risco três vezes maior de importantes eventos cardíacos adversos (OR = 3,14; IC95% 1,75-5,61;  $p=0,0001$ ).

Para avaliar o risco relativo (RR) de desenvolver infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte por doença coronariana após a descontinuação de baixas doses de AAS em pacientes com história de eventos cardiovasculares, um estudo de caso-controle foi realizado no Reino Unido com 39.513 indivíduos que receberam uma primeira prescrição de AAS (75-300 mg/dia) para prevenção secundária de desfechos cardiovasculares. Os indivíduos foram acompanhados por uma média de 3,2 anos para identificar casos de IAM não fatais ou morte por doença coronariana, encontrando-se 876 IAM não fatais. Em comparação com os usuários habituais, os indivíduos que haviam interrompido o AAS tiveram um risco significativamente aumentado de IAM não fatal ou morte por doença coronária associada (RR 1,43; IC95% 1,12-1,84) e de IAM não fatais isoladamente (RR 1,63; IC95% 1,23-2,14). Para cada 1.000 pacientes-ano-uso, houve cerca de 4 vezes mais casos de IAM não fatal nos que interromperam do que naqueles que mantiveram o tratamento [67,68].

Em revisão recente, Gerstein et al. [69] alertam para os riscos da agregação plaquetária rebote associados à suspensão do AAS no período perioperatório, que pode desencadear

importantes eventos isquêmicos em pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Para muitos procedimentos cirúrgicos, o risco de sangramento pela manutenção do AAS intraoperatório é mínimo, em comparação aos riscos tromboembólicos concomitantes à descontinuação da droga [70-73].

Estudando a frequência de ocorrência de AVC após a descontinuação de drogas antiagregantes plaquetárias, Sibon e Orgogozo [74] encontraram que 4,49% dos acidentes vasculares estavam relacionados à descontinuação recente das drogas, ocorrendo num período de 6-10 dias ( $p < 0,0001$ ).

Confirmado a agregação plaquetária rebote como um fenômeno natural e universal (independente do agente farmacológico), todas as classes de antiagregantes plaquetários (salicilatos, heparina, varfarina e clopidogrel, dentre outros) induzem o tromboembolismo rebote após a sua suspensão, podendo causar acidentes cardiovasculares graves e fatais [75-79].

#### *Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)*

Os mecanismos precisos pelos quais os AINE, incluindo os inibidores da COX-2, aumentam o risco de eventos vasculares são diversos: produção reduzida de prostaciclina no endotélio vascular, supressão da síntese do óxido nítrico, diminuição da neovascularização, supressão da atividade da adrenomedulina e produção aumentada de radicais livres, dentre outros. Esses mecanismos também afetam a atividade plaquetária, que desempenha um papel crucial no desenvolvimento dos eventos.

Da mesma forma que o AAS, outras classes de AINE inibidores não seletivos das COX aumentam o risco de IAM após a interrupção do tratamento. Um estudo de caso-controle realizado no Reino Unido [80], com 8.688 casos e 33.923 controles, avaliou o risco da ocorrência de IAM durante a exposição ao diclofenaco e após a interrupção da terapêutica. Os resultados mostraram que o risco de IAM foi 1,52 vezes superior (IC95% 1,33-1,74) nos sujeitos que tinham interrompido a droga 1-29 dias antes do evento, em comparação aos não usuários. Esses resultados sugerem que o efeito rebote pode ocorrer após semanas da suspensão dos AINE. A suspensão do ibuprofeno também provoca agregação rebote de plaquetas com o aumento da formação de trombos e eventos cardiovasculares (IAM) [81]. O uso de AINE está independentemente associado ao risco aumentado de eventos cerebrovasculares em pacientes com aterotrombose estável [82].

Para avaliar os riscos cardiovasculares dos inibidores seletivos da COX-2, um estudo de coorte retrospectivo analisou o histórico médico de 1,40 milhões de usuários (1999-2001) [83], mostrando que 8.199 pacientes (0,58%) sofreram um ataque cardíaco durante o uso do rofecoxibe. Antes desse estudo, outras pesquisas demonstraram que o consumo crônico de rofecoxibe em altas doses ( $>50$  mg/dia) pode elevar o risco de problemas cardiovasculares graves [84-87].

Relacionando o efeito rebote à atividade plaquetária e considerando que a terapia antiplaquetária com AAS está associada com reduzida mortalidade vascular, Serebruany et al. [88] procuraram determinar o efeito da utilização e retirada dos AINE na atividade plaquetária, concluindo que a suspensão das drogas está associada à ativação rebote das

plaquetas, predispondo um maior risco de eventos vasculares. Experimentos *in vitro* também demonstraram o mesmo mecanismo trombogênico com o rofecoxibe [89].

Confirmando essa hipótese, estudos observacionais demonstraram alto risco de IAM para novos usuários do rofecoxibe [90,91], com eventos ocorrendo pouco tempo após a suspensão de baixas doses da droga, semelhantemente à dinâmica do efeito rebote. Usando os dados coletados em um estudo de coorte anterior [92], estudo de caso-controle [93] avaliou a natureza temporal do risco de um primeiro IAM associado ao uso de rofecoxibe e celecoxibe, observando que o risco de IAM foi maior após o uso do rofecoxibe (RR 1,67; IC95% 1,21-2,30), com eventos ocorrendo numa média de 9 (6-13) dias. A duração do tratamento não esteve associada com o aumento do risco, que se manteve elevado nos primeiros 7 dias após a suspensão do rofecoxibe (RR 1,23; IC95% 1,05-1,44) e retornou à linha de base entre os dias 8 e 30 (RR 0,82; IC95% 0,61-1,09), caracterizando o fenômeno rebote.

Em uma importante revisão sistemática [94] sobre os efeitos dos AINE (inibidores seletivos e não seletivos da COX-2) nos eventos cardiovasculares, 23 estudos observacionais (17 casos-controle e 6 estudos de coorte) foram analisados em uma população de 1,6 milhões de pacientes. Com rofecoxibe, ficou evidente o risco relacionado à dose: RR 1,33 (IC95% 1,00-1,79) com  $\leq$  25 mg/dia e RR 2,19 (IC95% 1,64-2,91) com  $>$  25 mg/dia. Entre as drogas não seletivas mais antigas, diclofenaco apresentou RR de 1,40 (IC95% 1,16-1,70), meloxicam RR de 1,25 (IC95% 1,00-1,55) e indometacina RR de 1,30 (IC95% 1,07-1,60). Os dados indicaram que o risco foi maior no início de tratamento (< 30 dias) com eventos cardiovasculares primários.

Em um estudo de caso-controle nacional na Finlândia (33.309 casos; 138.949 controles) sobre o risco de hospitalização com IAM e uso de AINE [95], as estimativas do RR foram: 1,36 (95%CI: 1,18-1,58) para rofecoxibe; 1,40 (IC95% 1,19-1,65) para diclofenaco; 1,24 (IC95% 1,06-1,45) para meloxicam; e 1,36 (IC95% 1,15-1,61) para indometacina. Em outra metanálise [96], Kearney et al. estudaram os efeitos dos AINE seletivos e não seletivos sobre o risco de eventos vasculares graves, por um período de pelo menos 4 semanas (145.373 participantes), analisando os dados de 138 ensaios clínicos randomizados e estimando um RR para o rofecoxibe de 1,42 (IC95% 1,13-1,78) e para o diclofenaco de 1,63 (IC95% 1,12-2,37).

Reforçando a causalidade do fenômeno rebote, diversos estudos têm demonstrado resultados semelhantes na última década [97-101], alertando para a ocorrência de eventos vasculares fatais após a suspensão dos AINE. Recente metanálise publicada no *British Medical Journal* [102] analisou uma coorte de 446.763 indivíduos, incluindo 61.460 que apresentaram IAM durante o emprego de todas as classes de AINE. Os autores observaram risco aumentado de IAM, independentemente da classe do fármaco, das doses e do tempo de tratamento. Com o uso de 1-7 dias, foi observado um aumento no risco (OR) de 1,24 (IC95% 0,91-1,82) para celecoxibe, 1,48 (IC95% 1,00-2,26) para ibuprofeno, 1,50 (IC95% 1,06-2,04) para diclofenaco, 1,53 (IC95% 1,07-2,33) para naproxeno e 1,58 (IC95% 1,07-2,17) para rofecoxibe.

**Efeito rebote dos fármacos broncodilatadores** (agonistas beta-adrenérgicos) [10,12]

Ao longo das últimas décadas, diversos estudos confirmam a observação clínica e experimental de que 'broncoconstricção rebote' pode ocorrer após a interrupção parcial ou total dos fármacos broncodilatadores, com 'agravamento da asma' e aumento da 'reatividade brônquica' [103-108].

Em consequência aos relatos de broncoespasmos paradoxais graves associados ao uso do salmeterol, agonista beta-2 de ação prolongada (LABA), e às epidemias anteriores de mortes relacionadas à asma em usuários de outros agonistas beta-adrenérgicos, a FDA (US Food and Drug Administration) solicitou ao laboratório GlaxoSmithKline um estudo randomizado comparando o salmeterol ao placebo. Iniciado em 1996, esse megaestudo (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial, SMART) foi interrompido prematuramente em setembro de 2002, após uma análise 'preliminar' sugerir aumento do risco de morte por asma nos pacientes que usaram a droga, em relação ao grupo placebo.

A partir de 2005, a FDA Public Health Advisory passou a divulgar o risco aumentado de asma grave e morte por asma associado ao uso dos LABA (salmeterol e formoterol), inclusive quando combinados ao glicocorticoide fluticasone, exigindo que o laboratório incluísse 'tarja preta' nas embalagens, a fim de que médicos e usuários fossem alertados sobre os efeitos colaterais potencialmente fatais desses fármacos [109].

Após inúmeros protestos da comunidade científica [110], em vista da ocultação dos resultados do SMART pelo laboratório GlaxoSmithKline, os dados da análise geral dos 26.355 indivíduos randomizados foram publicados somente em 2006 [111]. Na sequência da revisão da análise preliminar, foram realizadas análises exploratórias de cada desfecho dentro das subpopulações, encontrando aumento significativo de mortes relacionadas a eventos respiratórios (RR 2,16; IC95% 1,06-4,41), de mortes relacionadas à asma (RR 4,37; IC95% 1,25-15,34) e da combinação entre mortes relacionadas à asma e experiências de risco de vida (RR 1,71; IC95% 1,01-2,89) nos indivíduos recebendo salmeterol, quando comparados ao grupo placebo. O aumento foi mais acentuado na raça negra, em comparação com a raça branca.

Em 2006, Salpeter et al. [112] publicaram uma metanálise de 19 ensaios clínicos placebos-controlados, envolvendo 33.826 participantes com asma, correspondendo a 16.848 pacientes-ano-uso (duração média dos ensaios de 6 meses). Apenas 15% dos participantes eram da raça negra. Os LABA utilizados nos estudos foram salmeterol, formoterol e eformoterol. Glicocorticoides inalatórios foram utilizados concomitantemente em torno de 53% dos participantes, em ambos os grupos. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos dos LABA nas exacerbações da asma grave exigindo hospitalização, ataques de asma com risco de vida e mortes relacionadas à asma. Análises de subgrupos foram utilizadas para comparar os resultados do salmeterol e do formoterol em crianças e adultos. Em relação ao placebo, o OR para hospitalização no grupo LABA foi 2,6 (IC95% 1,6-4,3) e a OR para exacerbações com risco de vida foi de 2,1 (IC95% 1,5-3,0).

O risco de hospitalização foi elevado com salmeterol (OR 1,7; IC95% 1,1-2,7), formoterol (OR 3,2; IC95% 1,7-6,0), em crianças (OR 3,9; IC95% 1,7-8,8) e em adultos (OR 2,0; IC95% 1,0-3,9). O OR para ataques de asma fatal atribuídos aos LABA foi 1,8 (IC95% 1,1-

2,9), não diferindo significativamente entre os ensaios de salmeterol e formoterol, ou entre crianças e adultos. A OR para mortes relacionadas à asma foi obtida do SMART (OR 3,5; IC95% 1,3-9,3;  $p= 0,013$ ). Em relação ao grupo placebo, os riscos de exacerbações graves e mortes relacionadas à asma dobraram (de 2 para 4 vezes). Apesar do reconhecido efeito protetor dos glicocorticoides inalatórios, os autores avaliaram separadamente ensaios em que mais de 75% dos participantes estavam recebendo essa droga concomitantemente, encontrando OR para o risco de hospitalização de 2,1 (IC95% 1.3-3.4), evidenciando a magnitude do fenômeno rebote [112].

Na explicação fisiológica para esse efeito rebote, autores correlacionam o uso regular de beta-agonistas (associados ou não aos glicocorticoides inalatórios) à tolerância aos efeitos da droga e à piora no controle da doença [113-116]. A tolerância resulta de um mecanismo de retroalimentação negativa do sistema beta-adrenérgico, como uma resposta adaptativa à estimulação dos receptores, causando desacoplamento e internalização (dessensibilização) dos receptores seguida por uma diminuição na densidade dos receptores e na expressão do gene do receptor (*downregulation*) [117]. Apesar da manutenção de certo grau de broncodilatação, o uso regular de beta-agonistas causa hiperreactividade brônquica. Esses efeitos, juntamente com redução na resposta ao subsequente resgate beta-agonista (tolerância), podem piorar o controle da asma sem dar qualquer aviso de aumento dos sintomas [116,118]. Como descrito nos estudos de décadas passadas [103-108], ‘hiperreactividade brônquica’ é o mesmo que ‘hiperreactividade rebote’ ou ‘broncoconstrição rebote’ [119].

Um estudo de coorte retrospectivo analisou o risco de exacerbações de asma grave em 940.449 pacientes asmáticos, evidenciando internações e intubações significativas associadas ao uso de LABA quando comparados aos beta-agonistas de curta duração [120]. Contrariando uma metanálise anterior [121], que mostrou diminuição do risco de mortalidade na asma com a associação de glicocorticoide inalatório ao salmeterol, uma metanálise posterior [122] evidenciou aumento do risco de eventos adversos graves na monoterapia com formoterol e na associação com glicocorticoide inalatório.

Além desses, outros estudos [123-125] confirmam a broncoconstrição rebote severa após a suspensão dos LABA, causadora de eventos graves e fatais nos usuários.

### ***Efeito rebote dos fármacos antidepressivos (tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina) [10,13]***

Assim como outras classes de fármacos, os antidepressivos apresentam efeito rebote dos sintomas da depressão após a descontinuação do tratamento (ou diminuição das doses recomendadas em indivíduos mais suscetíveis), com alterações evidentes nos receptores e/ou mediadores envolvidos. Em revisão sobre o tema, Wolfe relata que os antidepressivos podem provocar uma variedade de reações na suspensão da droga (*withdrawal syndrome*), “começando poucos dias após o término da administração da droga e persistindo por semanas” [54]. Tanto os antidepressivos tricíclicos quanto os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) causam síndrome semelhante, comumente caracterizada por desconforto gastrointestinal ou somático, distúrbios do sono, flutuações do humor e

distúrbios do movimento, dentre outros. O tratamento consiste em reiniciar o antidepressivo e a prevenção em retirá-lo gradualmente.

Em outra revisão [126], Lader incrementa o entendimento desta ‘síndrome da retirada’ (fenômeno rebote) dos antidepressivos com outros dados e estudos:

“O fenômeno tem sido postulado estar associado com sintomas rebote, com o retorno da depressão após a interrupção abrupta. Sintomas da retirada estão associados com a maioria das classes de antidepressivos se a medicação é interrompida sem uma apropriada diminuição da dose e/ou frequência. Acredita-se que os fenômenos associados com a retirada de quase todos os antidepressivos (incluindo os ISRS) não estão relacionados com a dependência à droga, mas com a redução dos níveis de serotonina (5-HT) intrassináptica em consequência da diminuição do número ou da sensibilidade (*downregulation*) dos receptores pós-sinápticos” [126].

Esta síndrome caracteriza-se pelo *time-locked emergence of new* (tempo específico para a emergência do novo) ou *time-point* (tempo de meia-vida biológica) e é claramente definida por sinais e sintomas quantificáveis que se manifestam após a suspensão ou diminuição de um antidepressivo utilizado durante algumas semanas [127]. Tipicamente, os pacientes descrevem sintomas temporários que começam no período de uma semana após a interrupção do tratamento, apresentam intensidade leve e seguem um curso de tempo limitado, com a duração de até 3 semanas [128]. Apesar dos dados da literatura mostrarem que a incidência destes sintomas rebote ocorre em pequenas porcentagens da população [128,129], estudos indicam que síndromes da retirada graves e incapacitantes podem ocorrem em até 5% dos pacientes, requerendo uma modificação na estratégia terapêutica para esses indivíduos idiossincráticos [130]. A literatura revela que a paroxetina está associada com uma proporção significativamente maior de reações de retirada (cerca de 5% dos pacientes) do que os outros ISRS (fluoxetina, por exemplo), com deterioração em vários aspectos da saúde e do funcionamento orgânico [128,131-134]. A explicação para esta diferença provavelmente reflete o tempo de meia-vida longo do principal metabólito da fluoxetina, que age como um tampão natural [135].

Como em outras classes de drogas, a reação de retirada ou rebote não é específica para cada condição clínica (doença) particular em que o medicamento é utilizado, considerando-se que a síndrome da descontinuação dos antidepressivos é semelhante (incidência, natureza e extensão) nos tratamentos da depressão, síndrome do pânico, ansiedade generalizada, ansiedade social e transtorno obsessivo-compulsivo. De forma análoga, a duração do tratamento não influencia nas reações de retirada [136].

Em uma revisão dos mecanismos neurobiológicos da síndrome da retirada dos antidepressivos, Harvey et al. [137] sugeriram uma perspectiva molecular preliminar e uma hipótese sobre as implicações neuronais da descontinuação da medicação, descrevendo as evidências que suportam a associação entre o efeito rebote dos antidepressivos e os distúrbios na atividade cerebral do glutamato e na síntese do óxido nítrico e do ácido gama-amino butírico.

Os sintomas que se seguem à suspensão dos antidepressivos (síndrome da retirada) incluem tonturas, náuseas, desconforto gastrointestinal, cefaleia, instabilidade da marcha, letargia, parestesia, ansiedade, irritabilidade, sonhos vívidos e rebaixamento do humor, dentre outros. Enquanto o esgotamento colinérgico pode explicar alguns desses sintomas após a suspensão dos antidepressivos tricíclicos, outros sugerem o aumento da excitabilidade dos neurônios serotoninérgicos. Da mesma forma que o tratamento antidepressivo crônico resulta na dessensibilização dos receptores pré- e pós-sinápticos de serotonina (5-HT<sub>1A</sub>), a interrupção abrupta da inibição da recaptação de 5-HT causa um déficit temporário na disponibilização de 5-HT intrassináptica em função da perda da inibição do controle pós-sináptico mediado pelos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, causando aumento paradoxal na circulação de 5-HT [137-139].

Nos últimos anos, inúmeros estudos alertam para o aumento do risco de ideações, tentativas ou comportamentos suicidas (suicidalidade) com o uso de antidepressivos. Na mais comprehensiva metanálise de ensaios clínicos placebos-controlados que se propôs investigar a relação entre antidepressivos e suicidalidade em pacientes pediátricos, Hammad et al. [140] incluíram todos os estudos submetidos à FDA. Os dados avaliados foram derivados de 4.582 pacientes em 24 ensaios clínicos. Dezesseis ensaios estudaram pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), 4 estudaram pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e 4 estudaram pacientes com transtorno de ansiedade não obsessivo compulsivo (ansiedade não TOC). Destes, apenas 20 estudos foram incluídos na análise da relação de risco de suicidalidade. O estudo multicêntrico (TADS) [141] foi o único ensaio individual que mostrou um risco relativo estatisticamente significativo (RR 4,62; IC95% 1,02-20,92). O RR global para os ISRS nos ensaios de depressão foi de 1,66 (IC95% 1,02-2,68) e para todas as drogas e todas as indicações foi de 1,95 (IC95% 1,28-2,98). A diferença de risco (DR) global para todos os antidepressivos dentro de todas as indicações foi de 0,02 (IC95% 0,01-0,03). A FDA concluiu que esses medicamentos, perante o placebo, apresentavam um risco duas vezes maior de causar suicidalidade.

Em vista do citado anteriormente, a hipótese mais plausível para essa relação é que a descontinuação (parcial ou completa) dos antidepressivos pode desencadear uma piora significativa nos sintomas depressivos inicialmente suprimidos (suicidalidade, por exemplo), em consequência do fenômeno rebote [132,142-145]. No entanto, os eventos adversos avaliados nos ensaios randomizados (metanálises) são apenas os que ocorrem durante ou imediatamente após o período de tratamento, desconsiderando os antidepressivos de meia-vida longa (fluoxetina, por exemplo), que necessitam um tempo maior de observação para que o efeito rebote possa se manifestar, ao contrário dos antidepressivos de meia-vida curta (paroxetina, sertralina, venlafaxina e outros) [146-148]. Como citado anteriormente, a desconsideração do tempo de meia-vida biológica dos fármacos é um importante viés no estudo do efeito rebote.

Diversos outros estudos que avaliaram o risco de suicídio em usuários de antidepressivos encontraram resultados semelhantes [149-155], alertando médicos e pacientes sobre os cuidados necessários na descontinuação dessa classe de fármacos.

**Efeito rebote dos fármacos hipcolesterolêmicos (estatinas) [14]**

As estatinas são os fármacos mais amplamente prescritos para a redução do colesterol e são consideradas drogas de primeira linha para a prevenção da doença coronariana e da aterosclerose (a principal causa de morte em países desenvolvidos). As estatinas atuam inibindo a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, limitante na biossíntese do colesterol endógeno e que catalisa a redução da HMG-CoA ao ácido mevalônico. A inibição dessa enzima tem-se mostrado eficaz na redução do colesterol total, do colesterol de baixa densidade (LDL-C) e dos triglicerídeos, sendo útil no tratamento da aterosclerose e dos transtornos dislipidêmicos.

No entanto, os benefícios clínicos das estatinas estendem-se para além dos seus efeitos hipocolesterolêmicos. Além de reduzir a biossíntese do colesterol, a inibição do mevalonato pelas estatinas também reduz a síntese de importantes intermediários como os isoprenóides (farnesil pirofosfato, geranilgeranil pirofosfato, coenzima Q10, dolicol, isopenteniladenosina, etc.). Estes mediadores estão envolvidos na prenilação pós-traducional de diversas proteínas (Ras, Rho, Rac) que modulam uma variedade de processos, incluindo sinalização, diferenciação e proliferação celular. Dado o papel central destas proteínas isopreniladas na função endotelial, estabilidade da placa aterosclerótica, atividade plaquetária, coagulação, oxidação e respostas inflamatórias e imunológicas, os efeitos primários destes compostos são extremamente benéficos numa série de transtornos (doenças cardiovasculares, osteoporose, doença de Alzheimer e demência vascular relacionada, infecção viral e bacteriana, dentre outros). Esses efeitos das estatinas independentes da redução do colesterol são denominados efeitos 'pleiotrópicos', envolvendo ações vasoprotetoras que incluem melhora da função endotelial, aumento na biodisponibilidade do óxido nítrico (ON) com efeitos antioxidantes, inibição de respostas inflamatório-trombogênicas, ações imunomodulatórias, regulação de células progenitoras e estabilização de placas ateroscleróticas [156-158].

Independentemente do aumento rebote na biossíntese do colesterol, evidências científicas sugerem que a interrupção do tratamento com estatinas induz uma agravamento rebote na função vascular (efeitos pleiotrópicos), aumentando a morbidade e a mortalidade em pacientes com doenças vasculares. A suspensão das estatinas induz uma elevada ativação das proteínas G heterotriméricas (Rho e Rac), desencadeando a produção de espécies reativas de oxigênio e a supressão na biodisponibilidade do ON. Nos seres humanos, a descontinuação das estatinas induz um estado pró-oxidante, pró-inflamatório e pró-trombótico, com deterioração da função endotelial. Estudos epidemiológicos indicam que a interrupção da medicação em pacientes com IAM e AVCI confere, respectivamente, uma probabilidade significativamente maior de deterioração cardiológica e neurológica precoce, com graves desfechos. Em resumo, a suspensão do tratamento com estatinas resulta em rápido retorno à disfunção endotelial inicial, com amplificação dos processos oxidativos e inflamatórios, aumentando os riscos vasculares [159-162].

Estudos clínicos evidenciam que a descontinuação das estatinas, especialmente após eventos vasculares agudos (IAM ou AVC), pode causar um efeito nocivo sobre os parâmetros cardiovasculares e a mortalidade (efeito rebote): pacientes que suspenderam o tratamento com estatinas apresentaram desfechos piores do que aqueles que mantiveram ou não utilizavam a droga. Estudos observacionais [163-168] descrevem que a suspensão das estatinas aumenta o risco de mortalidade (secundária a eventos vasculares fatais) em

relação à manutenção (2,3 a 7,5 vezes) e à ausência (1,25 a 1,69 vezes) do tratamento. Estudos intervencionais mostram que a suspensão das estatinas aumenta significativamente o risco de mortalidade em relação à manutenção do tratamento (4,66 vezes) [169], além do risco de eventos vasculares fatais em relação à manutenção (2,27 a 8,67 vezes) e à ausência do tratamento (19,01 vezes) [169,170]. A descontinuação das estatinas também é considerada preditora de mortalidade em um ano [171].

Em análise dos dados canadenses de 2.466 pacientes com hemorragia cerebral (2003-2008), Dowlatshahi et al. [172] descreveram a relação entre o uso e a descontinuação das estatinas na incidência do AVCI, avaliando a gravidade do evento e a mortalidade em 30 dias. No geral, 537 (21,7%) eram usuários de estatinas e foram menos propensos a apresentar AVCI severos na admissão hospitalar (54,7% versus 63,3%), apesar de possuírem taxas semelhantes de desfechos desfavoráveis (70% versus 67%) e mortalidade em 30 dias (36% versus 37%) às dos não usuários. As estatinas foram descontinuadas na admissão em 158 (29,4%) desses 537 pacientes, que se mostraram mais propensos a apresentar AVCI grave (65% versus 27%;  $p < 0,01$ ), desfechos desfavoráveis (90% versus 62%;  $p < 0,01$ ) e mortalidade em 30 dias (71% versus 21%;  $p < 0,01$ ). Após o ajuste para a gravidade do AVCI, a descontinuação das estatinas permaneceu associada a desfechos desfavoráveis (OR ajustado 2,4; IC95% 1,13-4,56) e elevada mortalidade (OR ajustado 2,0; IC95% 1,30-3,04). Os autores concluíram que a descontinuação das estatinas é um fator de piora nos desfechos e um marcador de mau prognóstico, conforme citado anteriormente. Analisando os dados de 12.689 pacientes admitidos com AVCI em 17 hospitais americanos (2000-2007), Flint et al. [173] encontraram resultados semelhantes: pacientes que descontinuaram as estatinas na admissão apresentaram um risco de morte significativamente maior (RR 2,5; IC95% 2,1-2,9;  $p < 0,001$ ).

Ampliando o escopo de evidências, estudos posteriores [174-179] reforçam as observações anteriores de que a suspensão das estatinas pode provocar deterioração rebote da função vascular e subsequentes acidentes vasculares.

### ***Efeito rebote dos fármacos supressores da acidez gástrica (antiácidos, antagonistas do receptor H<sub>2</sub> e inibidores da bomba de prótons) [15]***

De acordo com a FDA [180], hipersecreção ácida rebote é definida como um aumento da secreção de ácido gástrico (basal e/ou estimulada) acima dos níveis pré-tratamento após a descontinuação da terapia antissecradora. Sendo inicialmente descrito com o uso dos antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> de histamina, esse rebote ácido está relacionado ao aumento da gastrina sérica e/ou ao aumento da regulação dos receptores H<sub>2</sub>. Níveis elevados de gastrina ou hipergastrinemia são efeitos secundários da inibição crônica da secreção de ácido gástrico, observada na terapia antissecradora de longo prazo. O aumento da gastrina plasmática estimula a produção e a liberação de histamina pelas células enterocromafins (ECL), que induz a produção de ácido gástrico pelas células parietais. Além disso, um aumento da massa de células parietais pode ocorrer juntamente com o uso crônico de agentes antissecradores, sendo esse um mecanismo adicional que explica o aumento da secreção ácida após a descontinuação do tratamento. Outra possível causa da secreção ácida rebote é o aumento da sensibilidade à histamina [181].

A neutralização da acidez gástrica por antiácidos (hidróxido de alumínio/magnésio ou carbonato de cálcio), embora não tenha um efeito antissecratório, também causa acidez rebote após a suspensão do tratamento. Ensaios clínicos confirmam essa hipótese ao observarem a ocorrência do efeito rebote após uma hora da administração da dose padrão de antiácidos a indivíduos saudáveis [182,183].

Analogamente, os antagonistas do receptor H<sub>2</sub> (cimetidina, famotidina, nizatidina e ranitidina) também causam hipersecreção ácida rebote após a retirada da droga. As principais hipóteses para o fenômeno se relacionam à maior capacidade de resposta dos receptores H<sub>2</sub> à estimulação da histamina após inibição crônica competitiva e ao comprometimento do ramo inibidor da secreção ácida [184]. Estudos com indivíduos saudáveis e doentes mostraram que essa hipersecreção ácida rebote ocorre dentro de 2-3 dias após 4 semanas de tratamento, durando 10 dias [185-190].

Inibidores da bomba de prótons (IBP) (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol e pantoprazol) bloqueiam o último passo da secreção ácida, promovendo intensa e persistente diminuição da acidez gástrica e concomitante aumento da liberação de gastrina. Essa hipergastrinemia rebote resulta em uma estimulação contínua das células ECL e consequente hiperhistaminemia, sem induzir aumento da secreção ácida em vista do bloqueio da bomba de prótons. Além disso, a estimulação da proliferação de células ECL induz ao aumento da sua massa, que permanece por mais tempo do que o efeito dos IBP, quando a droga é descontinuada. Como em qualquer manifestação do fenômeno rebote, a hipersecreção ácida rebote torna-se evidente em determinado momento (time-point) após a suspensão do tratamento, em função do tempo de meia-vida da droga (ausência dos efeitos biológicos). Após um período suficiente de tratamento com IBP, a hipersecreção ácida rebote ocorre a partir da segunda semana (meia-vida dos IBP) até a normalização da massa de células ECL (cerca de 2 meses), ou seja, 2-3 meses após a interrupção do tratamento. Esse fenômeno é prolongado, permanecendo por 2 meses após igual curso de tratamento, com a persistência da hipersecreção ácida significativamente elevada [191-197].

A gastrina tem ação trófica sobre muitos tecidos, estimulando o crescimento *in vitro* de um grande número de linhagens de células tumorais, incluindo células de câncer de cólon. Embora alguns pesquisadores associem a hipergastrinemia ao risco aumentado de câncer de cólon, dois estudos de caso-controle de base populacional realizados no Reino Unido (1987-2002) e na Dinamarca (1989-2005) não encontraram nenhuma evidência de tal aumento em pacientes em uso regular de IBP [198,199]. Porém, vale ressaltar que a hipergastrinemia rebote ocorre após algum tempo (meia-vida) da suspensão do tratamento, fato não valorizado nesses estudos (viés de avaliação).

Estudos sugerem que o aumento da doença do refluxo gastroesofágico observado nas últimas décadas pode ser devido ao uso excessivo de IBP para tratar sintomas inespecíficos. Devido ao mesmo motivo, a hipergastrinemia pode ter um possível efeito sobre a progressão do esôfago de Barrett para o câncer de esôfago, em função de um evidente aumento na incidência do adenocarcinoma na junção cardíaco-esofágica ao longo das últimas duas décadas, na medida em que a terapia ácido-supressiva aumentou consideravelmente no mesmo período [200-203].

Um estudo de coorte populacional realizado na Dinamarca (1990-2003) mostrou relação direta entre o aumento na incidência de câncer gástrico e o aumento no número de prescrições ou tempo de tratamento entre usuários de IBP, em comparação com usuários ou não usuários dos antagonistas do receptor H<sub>2</sub>. Segundo os autores, esses dados sugerem que a hipergastrinemia pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico, em consequência do uso excessivo de IBP [204].

Os tumores carcinoides têm sido reconhecidos como consequência da hipergastrinemia na síndrome de Zollinger-Ellison e na gastrite atrófica [205]. Analogamente ao câncer de esôfago, o aumento na incidência de tumores carcinoides gástricos nas últimas 3 décadas (400% em homens e 900% em mulheres) também pode estar associado à comercialização generalizada dos IBP [206-208]. Segundo McCarthy [203], o embasamento científico para relacionar o uso crônico dos IBP ao surgimento de tumores carcinoides é bastante forte e deve ser considerado. A hipergastrinemia também pode estimular o desenvolvimento de tumores carcinoides em outros sítios.

Para avaliar a ocorrência e a relevância clínica da hipersecreção ácida rebote após a interrupção dos IBP, Hunfeld et al. [209] realizaram uma revisão sistemática incluindo oito estudos. Cinco estudos (incluindo 4 ensaios randomizados) não encontraram evidência para hipersecreção ácida rebote após a retirada dos IBP. Dos 3 estudos não controlados restantes, 2 sugeriram que hipersecreção ácida rebote pode ocorrer em pacientes *H. pylori* negativos após 8 semanas de tratamento com IBP. Os autores concluíram que não há forte evidência para o aumento da produção de ácido gástrico clinicamente relevante após a suspensão da terapia com IBP. Criticando a escolha dos estudos incluídos nessa revisão, que não levou em consideração estudos com tempo de tratamento (*time-point*) suficiente para permitir o desenvolvimento significativo de hiperplasia das células ECL e subsequente rebote ácido, Fosmark e Waldum [210] reiteram que é impossível avaliar hipersecreção ácida rebote após uma única dose de IBP ou em menos do que 25 dias de uso, embora os estudos incluídos sejam randomizados: “estes 5 estudos mostram apenas que os IBP devem ser utilizados por um período maior do que 25 dias para induzir hipersecreção ácida rebote”.

Evidências clínicas da hipersecreção ácida rebote após suspensão dos IBP foram descritas em estudos de intervenção recentes [211-215]. Avaliando se a hipersecreção ácida rebote também ocorre em pacientes sem doença do refluxo gastroesofágico, estudos descreveram piora dos sintomas em cerca de 70% dos usuários em uso dos IBP em longo prazo, após a descontinuação do tratamento [211,214].

Os IBP são drogas de uso frequente pela população, representando um importante ônus financeiro para o sistema de saúde de muitos países por serem prescritos para uma enorme variedade de sintomas gastrointestinais ácido-dependentes [216-220]. Na Dinamarca, entre 1993 e 2007, o uso de IBP aumentou 7 vezes, com um incremento substancial de 20 para 33 doses diárias por 1.000 pacientes-dia no período 2003-2007. Em 2006, cerca de 7% da população dinamarquesa foi tratada com IBP [221-223]. Na Austrália, entre 1995 e 2006, o uso de IBP aumentou 1.318%, enquanto o uso dos antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> diminuiu 72% [224].

Nos Estados Unidos, entre 1999 e 2004, o uso de IBP aumentou de forma constante, enquanto o uso de antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> diminuiu. Em 2007, esomeprazol, lansoprazol e pantoprazol foram o 4º, o 8º e o 14º medicamentos mais vendidos nos Estados Unidos, com 27, 20 e 16 milhões de prescrições, respectivamente. Comparativamente, ranitidina e famotidina ocuparam a 47<sup>a</sup> e a 120<sup>a</sup> colocação entre os medicamentos genéricos, com 13 e 3 milhões de prescrições, respectivamente [225].

Embora esse uso liberal dos IBP esteja recomendado em muitos protocolos recentes para dispepsia [226,227], grande proporção dos pacientes que utilizam IBP não têm sintomas ácido-dependentes e não apresentam indicação precisa para essa terapia [219,221,228-231]. Por outro lado, estudos indicam que até 33% dos pacientes que iniciam o tratamento com IBP repetem as receitas sem qualquer indicação para a terapia de manutenção [219,232]. Devido ao desenvolvimento da hipersecreção ácida rebote, esse comportamento empírico pode complicar a descontinuação dos IBP, ocasionando recidiva dos sintomas da doença ácido-dependente (azia, regurgitação ácida e dispepsia) com consequente reintrodução da terapia [211,212,233].

Outros estudos [234-237] reiteram a importância da acidez rebote após a suspensão dos IBP, alertando os médicos sobre os riscos e cuidados com essa terapêutica.

#### ***Efeito rebote dos fármacos inibidores da reabsorção óssea (bifosfonatos e desonumabe) [18]***

A osteoporose é uma doença caracterizada pela redução da massa óssea e o aumento da fragilidade esquelética, afetando 10 milhões de americanos e mais de 75 milhões de pessoas em todo o mundo (20-30% de mulheres na pós-menopausa). Drogas anti-reabsortivas como os bifosfonatos (BF) são consideradas o tratamento de escolha para reduzir o risco de fraturas osteoporóticas: inibindo a reabsorção óssea pela diminuição da atividade dos osteoclastos, os BF (alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico, dentre outros) promovem aumento na densidade mineral óssea (DMO), reduzindo o risco de fraturas. Nos EUA, entre 2005-2009, mais de 150 milhões de prescrições de BF foram dispensadas a pacientes ambulatoriais [238].

Os BF apresentam propriedades farmacológicas específicas que os diferem de outros inibidores da reabsorção óssea, como a retenção no esqueleto (matriz óssea) e a persistência dos efeitos por longo prazo após a interrupção do tratamento [239]. Essas características conferem uma meia-vida longa aos BF, dificultando a caracterização de um tempo específico para sua ação biológica e a consequente constatação do efeito rebote, como veremos a seguir.

Apesar do uso comprovado dos BF para reduzir fraturas ‘típicas’ em pacientes com osteoporose, vem sendo descrito, nos últimos anos, um aumento crescente de relatos de casos de fraturas ‘atípicas’ na região subtrocantérica ou na diáfise do fêmur com o uso dos BF, ocorrendo após mínimo ou ausência de trauma (*low-energy trauma*). Em 2010, a American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) publicou o relatório de uma força-tarefa que estudou uma série de questões relacionadas a esse transtorno [240].

Outras revisões sistemáticas têm discutido as evidências clínicas e experimentais desse evento adverso secundário ao uso dos BF, buscando compreender a patogênese do fenômeno [241-245].

As fraturas atípicas de fêmur consequentes ao uso dos BF apresentam características radiográficas específicas (orientação transversa ou oblíqua, ausência de cominuição, espessamento cortical, fratura por estresse ou reação de estresse no lado sintomático e/ou contralateral) e manifestações clínicas exclusivas (longo pródromo de dor, bilateralidade e lenta consolidação). O fato de essas fraturas atípicas ocorrerem na ausência de história pregressa de trauma sugere uma patogênese sistêmica, em vista da grande maioria desse tipo de fratura estar associada a traumas significativos (acidentes de automóveis, por exemplo) em que a energia transmitida ao osso resulta na propagação de várias linhas de fratura, produzindo cominuições. Embora a incidência seja baixa, a morbidade dessas fraturas é elevada.

Série de casos [244] e estudos epidemiológicos [246-250] evidenciam a associação entre o uso dos BF por um período de tempo variável (3 meses a 9 anos) e a ocorrência dessas fraturas atípicas, descartando associação com o uso cumulativo da droga. Como citado anteriormente, esse período de tempo variável para a observação do fenômeno é consequência da meia-vida longa dos BF (até 5 anos de ação após 1 ano de tratamento), aspecto peculiar das drogas de depósito e que impede a observação imediata do efeito rebote após a suspensão do tratamento. O fenômeno da tolerância, taquifilaxia ou dessensibilização dos receptores também justifica a ocorrência do efeito rebote durante o tratamento de longa duração com BF.

Apesar da hipótese inicial para as fraturas atípicas sugerir que o longo tempo de ação dos BF, suprimindo a remodelação óssea, poderia levar à hipermineralização e ao acúmulo de microdanos comprometendo a integridade óssea, análises histomorfométricas de biópsias de ossos afetados revelam ausências de hipermineralização e de alterações nos cristais de hidroxiapatita, indicando aumento na maturidade mineral óssea sem qualquer modificação nos índices de cristalização após o tratamento [244,251-254].

Analogamente às observações do efeito rebote em outras classes de fármacos, estudos experimentais indicam um aumento rebote (paradoxal) da atividade osteoclástica após a suspensão dos BF [245,251,255]. Esse 'efeito anti-osteolítico bifásico' foi demonstrado no aumento rebote dos marcadores da remodelação óssea (C-telopeptídeo tipo I do colágeno), das superfícies erodidas (3 vezes maior do que o basal) e do número de osteoclastos ativos (6 vezes maior do que o basal), após um decréscimo primário causado pela ação direta dos BF. Essa magnitude do fenômeno rebote explica as fraturas completas sem trauma numa das regiões mais fortes do fêmur, assim como a demora na consolidação. Esses aspectos reforçam a hipótese do efeito rebote como principal mecanismo patogênico sistêmico das fraturas atípicas do fêmur. Outros estudos descrevem a reabsorção óssea rebote após a suspensão de outras drogas anti-reabsortivas (terapia hormonal e anticorpos monoclonais) [245].

Enquanto a incidência de fratura de quadril diminuiu desde que os BF começaram a ser usados nos EUA, fraturas subtrocantéricas ou na diáfise do fêmur aumentaram durante o mesmo período. Apesar desses tipos de fraturas representarem um subconjunto pequeno

(5-10%) de todas as fraturas de fêmur e quadril, fraturas subtrocantéricas exercem efeitos importantes sobre a morbidade e a mortalidade, com resultados semelhantes aos observados nas fraturas de quadril [256,257]. Estudo prospectivo de 2 anos com 87 pacientes com fraturas subtrocantéricas mostrou taxa de mortalidade de 8% em 4 meses, 14% em 12 meses e 25% em 24 meses; cirurgia de revisão foi necessária em 8% e ao final do seguimento apenas 46% das pacientes recuperaram sua capacidade de andar e 71% conseguiram viver em condições semelhantes àquelas antes da fratura [258].

A reabsorção óssea rebote, com aumento dos marcadores da remodelação óssea, da atividade osteoclástica e da propensão a fraturas atípicas, também é descrita após a retirada de outras classes de drogas antirreabsortivas, tais como terapia hormonal, anticorpo monoclonal humano (desonumabe) e inibidor seletivo catepsina K (odanacatibe), dentre outras [245,259-262].

Outros estudos recentes reiteram a ocorrência de fraturas femorais atípicas durante o uso de BF e desonumabe [263-266], justificando os alertas crescentes a médicos e pacientes sobre a ocorrência desse evento adverso grave.

#### ***Efeito rebote dos fármacos imunomoduladores no tratamento da esclerose múltipla (natalizumabe e fingolimode) [19]***

Hipóteses atuais sustentam que o principal evento na patogênese da esclerose múltipla (EM) é a ativação dos linfócitos T auto-reativos na periferia que, após se proliferarem e atravessarem a barreira hematoencefálica, desencadeiam uma cascata de eventos inflamatórios no SNC, culminando com a desmielinização e o dano axonal. A migração dos linfócitos através da barreira hematoencefálica requer a interação com moléculas de adesão expressas na superfície das células, tais como selectinas, integrinas e seus receptores endoteliais.

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, inibidor seletivo dessas moléculas de adesão, que impede a migração dos linfócitos ao SNC, reduzindo a frequência dos surtos, o número de lesões cerebrais e a progressão da doença. Fingolimode é um modulador (antagonista funcional) do receptor da esfingosina 1-fosfato localizado nos linfócitos que reduz a capacidade dos linfócitos em migrarem dos nódulos linfáticos para o SNC, minimizando o processo inflamatório neuronal e suas consequências desmielinizantes.

Apesar dos efeitos primários benéficos do tratamento, estudos observacionais [267-275] evidenciam uma piora na atividade basal da doença após a suspensão do natalizumabe (efeito rebote ou síndrome inflamatória de reconstituição imune sem leucoencefalopatia multifocal progressiva) [276-278], com intensa exacerbação dos sintomas, aumento do número e/ou tamanho das lesões desmielinizantes e progressão da doença.

Além do natalizumabe, outras drogas imunomoduladoras ou modificadoras da resposta biológica tais como o fingolimode [279] e as drogas antagonistas do fator de necrose

tumoral alfa ou anti-TNF $\alpha$  (infliximabe, adalimumabe, etanercepte) [280] também podem causar distúrbios desmielinizantes rebote.

Estudos recentes [281-286] reiteram a prevalência de desmielinização rebote severa (síndrome inflamatória de reconstituição imune) após a descontinuação de fármacos imunomoduladores (natalizumabe e fingolimode) utilizados no tratamento da esclerose múltipla, com distúrbios cognitivos, degeneração neurológica e desfechos fatais.

### ***Efeito rebote dos fármacos imunomoduladores no tratamento da psoríase (efalizumabe e anti-TNF $\alpha$ ) [23]***

A psoríase é uma doença inflamatória autoimune modulada pela ação dos linfócitos Th1. Na fisiopatologia da doença, após o contato com um antígeno desconhecido, um subconjunto de linfócitos T se transforma em linfócitos T de memória CD4+ e CD8+. Essas células se proliferam e migram dos nódulos linfáticos para a pele, onde iniciam uma reação cutânea inflamatória e a produção de mediadores pró-inflamatórios (o número de células T infiltradas na pele está relacionado com a atividade da doença). Na última década, avanços no entendimento da patogenesia da psoríase, incluindo o papel das células T e das citocinas, foram cruciais para o desenvolvimento de terapias biológicas com drogas imunomoduladoras.

O termo ‘biológicas’ se refere a agentes sintetizados a partir de produtos do organismo vivo que modulam o sistema imune através de ações estimulatórias ou inibitórias, atuando em sítios específicos. Na psoríase, os agentes biológicos atuam inibindo seletivamente a ativação e a maturação das células apresentadoras de抗ígenos, bloqueando a secreção de citocinas e inibindo a ativação e a proliferação dos linfócitos T, sua migração para a pele, sua função efetora e sua reativação. Apesar de seu perfil de segurança ser considerado mais favorável do que os agentes imunossupressores sistêmicos convencionais (sem causar imunossupressão generalizada), o entusiasmo inicial foi substituído por uma abordagem cautelosa com o aumento da experiência adquirida e a observação de eventos adversos graves. Geralmente, terapias biológicas para a psoríase podem ser classificadas em duas categorias principais: os agentes moduladores de células T (efalizumabe e alefacept) e as drogas inibidoras do fator de necrose tumoral alfa ou anti-TNF $\alpha$  (infliximabe, adalimumabe e etanercepte).

Como principal agente, efalizumabe é um anticorpo IgG1 monoclonal humano que se liga à subunidade alfa do antígeno funcional de leucócitos-1 (LFA-1), bloqueando a interação entre LFA-1 e a molécula de adesão intercelular-1. O resultado é uma redução na ativação de células T, uma inibição da migração e recrutamento de células T para a derme/epiderme e uma diminuição na reativação das células T em vários passos da patogênese da psoríase.

Apesar dos efeitos primários benéficos desse tratamento paliativo (enantiopático ou contrário), estudos evidenciam uma agravamento da atividade da doença após a suspensão dos referidos agentes imunomoduladores (psoríase rebote) [287-290], com intensa

exacerbação dos sinais e sintomas basais (aumento do tamanho ou piora da gravidade das lesões de pele; agravação das artrites; etc.).

Após a suspensão do efalizumabe, ensaios clínicos randomizados e placebos-controlados (RCT) [287,291-297] evidenciam a ocorrência de psoríase rebote (agravamento  $\geq 125\%$  do estado basal, Psoriasis Area and Severity Index ou PASI) em torno de 15% dos pacientes. Estudos observacionais [298-308] demonstram estimativas maiores, atingindo 30% dos pacientes.

Em alguns casos, esse fenômeno rebote pode levar a uma progressão fatal da doença (síndrome inflamatória de reconstituição imune) [276,309-312], analogamente ao observado com o emprego do natalizumabe no tratamento da esclerose múltipla, evento adverso grave que induziu a European Medicines Agency (EMA) a recomendar a suspensão da autorização de comercialização para o efalizumabe em fevereiro de 2009 [312].

De forma análoga, estudos demonstram que outros imunomoduladores utilizados no tratamento da psoríase desencadeiam o fenômeno rebote após a sua suspensão: alefacept [313,314], etanercepte [298,306,315] e infliximabe [316,317]. Embora muitos autores não caracterizem como psoríase rebote o agravamento da psoríase ‘durante’ o tratamento com anti-TNF $\alpha$  (pois, na definição clássica, o efeito rebote ocorre após a descontinuação da droga), vários estudos [318-322] descrevem “exacerbação da psoríase basal com alteração na morfologia (para formas pustulosa, eritrodérmica ou gutata)” durante o curso do tratamento com anti-TNF $\alpha$  (etanercepte, adalimumabe e infliximabe, dentre outros), que pode ser considerada provável efeito rebote na presença do fenômeno de tolerância, conforme descrito anteriormente.

### ***Epidemiologia do efeito rebote dos fármacos modernos***

O efeito rebote se manifesta em intervalos distintos (horas a semanas) após o esgotamento do efeito biológico (tempo de meia-vida) do fármaco e sua duração também é variável. O intervalo de tempo entre a descontinuação das drogas e a manifestação do fenômeno é semelhante para fármacos com meia-vida curta, sendo, em média, 10 dias para os salicilatos, 14 dias para o diclofenaco e 9 dias para o rofecoxibe [10,11]; 7 dias para as estatinas [14], 7-14 dias para os antidepressivos ISRS [10,13] e 7-14 dias para os inibidores das bombas de prótons (IBP) [15]. No caso de drogas de depósito (bifosfonatos) [18] este tempo é maior. A duração do efeito rebote permanece por 30 dias com o rofecoxibe [10,11], 21 dias com os ISRS [10,13] e 30 dias com os IBP [15]. A duração do tratamento não apresenta relação com a manifestação do efeito rebote.

Em estudos controlados, em comparação ao placebo, o risco médio de acidentes trombóticos foi 3,4 vezes maior após a suspensão dos salicilatos, 1,52 vezes maior após a retirada dos AINE e 1,67 vezes maior após a descontinuação do rofecoxibe [10,11]; assim como 1,69 vezes maior após a suspensão das estatinas [14]. Analogamente, o risco de suicidalidade foi 6 vezes maior após a retirada dos ISRS [13] e o risco de broncoespasmos rebote foi 4 vezes maior após a descontinuação de broncodilatadores LABA [10,12].

Ilustrando a frequência e a magnitude do fenômeno rebote, que pode causar eventos adversos graves e fatais, estudos epidemiológicos evidenciam que LABA causam, aproximadamente, 1 broncoespasmo rebote seguido de morte a cada 1.000 pacientes-ano-uso, correspondendo a 4-5 mil mortes/ano em 2004 apenas nos EUA (40-50 mil em todo o mundo) [10,12]. ISRS causam 5 comportamentos suicidas rebote a cada 1.000 adolescentes-ano-uso, correspondendo a 16.500 eventos em 2007 nos EUA [10,13]. Salicilatos causam, aproximadamente, 4 episódios de IAM rebote a cada 1.000 pacientes-ano-uso [10,11]. Estudos indicam que a incidência de tumores carcinoides gástricos aumentou nas últimas décadas (400% em homens e 900% em mulheres) em associação com o consumo crescente dos IBP, em função da hipergastrinemia rebote [15]. Bifosfonatos causam 1-3 fraturas atípicas paradoxais graves a cada 1.000 pacientes-ano-uso (0.1-0.3%) [18]. Natalizumabe causa agravamento rebote da esclerose múltipla em cerca de 10% dos pacientes, com desmielinização severa (síndrome inflamatória de reconstituição imune) em alguns casos [19]. Efalizumabe causa psoríase rebote em 15-30% dos pacientes, podendo causar também síndrome inflamatória de reconstituição imune [23].

### **Farmacologia paradoxal [24-36]**

Proposta sugerida por Richard A. Bond em 2001 [24], a ‘farmacologia paradoxal’ propõe empregar os efeitos paradoxais dos fármacos (reações secundárias do organismo de natureza oposta aos efeitos primários das drogas) de forma terapêutica. De caráter universal segundo esses autores, tais efeitos paradoxais, bidirecionais ou compensatórios surgem em diversas classes de drogas, independentemente das doses, atingindo uma parcela variável de indivíduos suscetíveis. Apesar de incompletamente elucidado, esse efeito paradoxal se manifesta em diferentes níveis dos sistemas biológicos de autorregulação aumentando a complexidade de funcionamento de todo o organismo, desde componentes subcelulares (canais, enzimas, receptores, transportadores, organelas, etc.) até células, tecidos e órgãos [25-29].

Presentes em todos os sistemas fisiológicos, esses efeitos paradoxais e bidirecionais ocorrem por mecanismos variados: ações diferentes no mesmo receptor, devido a efeitos temporais associados (por exemplo, betabloqueadores com atividade simpaticomimética intrínseca); efeitos estereoquímicos (por exemplo, salbutamol); alvos receptores múltiplos, com ou sem efeitos temporais associados (por exemplo, procainamida); reações mediadas por anticorpos (por exemplo, tromboembolismo induzido por heparina); efeitos farmacocinéticos de compartimentos concorrentes (por exemplo, bicarbonato); interrupção e efeitos não lineares em sistemas (por exemplo, agentes dopaminérgicos); sobrecompensação sistêmica (por exemplo, antirretroviral terapia e síndrome inflamatória da reconstituição imunológica); outros mecanismos de retroalimentação em nível superior (por exemplo, digoxina) e ciclos de respostas de retroalimentação em níveis múltiplos (por exemplo, acne fulminante associada à isotretinoína); dentre outros [29].

Assim como descrevemos no estudo sistemático do efeito rebote, os farmacologistas citam diversos exemplos de efeitos paradoxais e bidirecionais das drogas em distintos sistemas e classes farmacêuticas: imunomoduladores (glucocorticosteroides sistêmicos e antagonistas

de TNF $\alpha$ ), anticancerígenos (quimioterapia, radioterapia e arsênico), antiarrítmicos (procainamida e isoproterenol), anti-hipertensivos (metildopa, clonidina, guanabenz, moxonidina e tiazidas), vasodilatadores (nitratos), drogas para insuficiência cardíaca (betabloqueadores, inibidores da ECA, antagonistas de receptores da angiotensina II e hidralazina), drogas modificadoras de lipídios (fibratos e ezetimiba), inotrópicos e cronotrópicos (isoproterenol, epinefrina, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio), vasoconstritores (alcaloides do ergot e vasopressina), anestésicos (sevoflurano, cetamina e propofol), drogas antiepilepticas (benzodiazepinas, barbitúricos e hidantoína), drogas sedativo-hipnóticas (anticolinérgicos, anti-histamínicos, antiespasmódicos, barbitúricos, benzodiazepinas, brometos, hidrato de cloral, etanol e opioides), drogas psicotrópicas (antidepressivos e antipsicóticos), drogas do sistema nervoso periférico (inibidores da acetilcolinesterase e capsicina), drogas antidiscinéticas (agentes dopaminérgicos), agentes ácido-base (lactato de sódio e bicarbonato), agentes do metabolismo ósseo (paratormônio e bifosfonatos), eletrólitos (salina hipertônica e hidróxido de magnésio), agentes glicêmicos (insulina e hipoglicemiantes), hormônios esteroides (dexametasona), agentes tireoidianos (iodo e lítio), antihiperuricêmicos (inibidores da xantina oxidase e urato oxidase), agentes gastrointestinais (opiáceos, colecistoquinina e ceruletid), agentes hematológicos (eritropoietina, antagonistas da vitamina K e antagonistas do receptor de difosfato de adenosina), broncodilatadores (broncodilatadores beta-adrenérgicos de curta e longa-duração), agentes dermatológicos (antagonistas dos receptores de histamina, luz ultravioleta de onda longa de alta intensidade e 8-metoxipsoraleno), dentre outros [29].

Segundo Bond, uma possível hipótese para explicar o funcionamento da farmacologia paradoxal é a “diferença entre os efeitos agudos e crônicos das drogas” [24]. Reiterando que as respostas agudas e crônicas às drogas podem diferir substancialmente, sendo muitas vezes de naturezas opostas, ele propõe que “a exacerbão de uma doença pode fazer com que os mecanismos compensatórios e redundantes do organismo consigam uma resposta benéfica em longo prazo”. Esse processo é particularmente evidente nos eventos mediados por receptores: a exposição aguda de agonistas pode produzir ativação de receptores e aumento da sinalização, ao passo que a exposição crônica pode produzir dessensibilização de receptores e diminuição da sinalização. O mesmo fenômeno ocorre com os antagonistas de receptores.

De forma análoga ao método homeopático de tratamento, que utiliza doses mínimas (ultradiluídas) dos medicamentos com o intuito de evitar uma possível agravão inicial da doença após a aplicação da similitude terapêutica, os proponentes da farmacologia paradoxal sugerem, como regra geral, iniciar o tratamento com “doses muito pequenas, aumentando-as gradativamente ao longo das semanas” [24].

Exemplificando o uso terapêutico dessas reações paradoxais do organismo, descrevem condições clínicas que podem ser tratadas com essa proposta. A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é uma doença relacionada à deficiência da contractilidade cardíaca, na qual a utilização aguda de agonistas dos receptores beta-adrenérgicos, aumentando a contractilidade cardíaca, melhora a hemodinâmica e diminui os sintomas relacionados. Entretanto, seu uso crônico resulta em aumento da mortalidade. Por outro lado, enquanto o uso em curto prazo dos antagonistas beta-adrenérgicos (betabloqueadores: carvedilol, metoprolol e bisoprolol, dentre outros) diminuem a contratilidade e exacerbão a ICC

causando o agravamento da doença, o uso em longo prazo resulta em aumento da contratilidade cardíaca e diminuição da mortalidade [24,28,29,30]. O mesmo é observado com os bloqueadores dos canais de cálcio [31].

De forma análoga, agonistas beta-adrenérgicos são os mais potentes broncodilatadores e desempenham um importante papel em todas as etapas do manejo da asma; no entanto, como mencionado no estudo do efeito rebote, seu uso crônico está associado a broncoespasmos paradoxais irreversíveis e fatais. Por outro lado, enquanto o uso em curto prazo de antagonistas beta-adrenérgicos produz broncoconstricção e agravamento da asma, o uso em longo prazo produz broncodilatação e incremento no manejo da asma [24,28,32,33].

Exemplos adicionais incluem o uso de metilfenidato (estimulante do sistema nervoso central) no tratamento do TDAH e o uso de agonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> (mediadores da hiperalgesia) para produzir analgesia [28]. De conhecimento antigo, o uso de diuréticos da classe das tiazidas proporciona benefício antidiurético paradoxal no tratamento do diabetes insipidus, reduzindo a poliúria e aumentando a osmolalidade da urina [34].

Trióxido de arsênio (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), um importante agente carcinogênico empregado pela homeopatia há mais de dois séculos como medicamento adjuvante no tratamento de vários tipos de câncer, vem sendo sugerido pela farmacologia paradoxal, em vista de seus efeitos bifásicos, como promissor medicamento anticancerígeno [35,36,323-325], com eficácia clínica confirmada em leucemia promielocítica aguda [326-329], câncer de pulmão de células pequenas [330,331] e câncer de fígado [332,333]. Dentre outras aplicações [29].

### **Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude [37-46]**

Reiterando que o princípio de cura homeopático tem como prerrogativa a utilização de medicamentos que causem manifestações patogenéticas (sinais, sintomas, alterações fisiológicas ou patológicas, etc.) semelhantes aos distúrbios que se deseja tratar, ele pode ser empregado com qualquer substância (natural ou sintética) e em qualquer dose (ponderal ou infinitesimal), desde que o princípio da similitude seja observado. Assim sendo, os fármacos modernos podem ser utilizados segundo as premissas homeopáticas desde que causem efeitos primários (efeitos terapêuticos, adversos ou colaterais) semelhantes à totalidade de manifestações características do indivíduo doente.

Nessa proposta, que vimos sistematizando desde 2003 [37-46], estamos sugerindo empregar o efeito rebote dos fármacos modernos no sentido curativo, administrando aos pacientes, em doses ultradiluídas (medicamento dinamizado), as drogas que causaram um conjunto de eventos adversos semelhantes nos ensaios clínicos farmacológicos fases I-IV, visando estimular uma reação homeostática do organismo contra seus próprios distúrbios.

Para tornar este projeto factível, foi elaborada uma *Matéria Médica Homeopática dos Fármacos Modernos* [39] sistematizando, segundo uma distribuição anátomo-funcional (sistemas ou aparelhos), todos os efeitos primários ou patogenéticos (efeitos terapêuticos, adversos e colaterais) de 1.250 fármacos modernos descritos em *The United States Pharmacopeia Dispensing Information (USPDI)* [334], em conformidade com a dinâmica utilizada nos capítulos das matérias médicas homeopáticas tradicionais [335].

Para facilitar a seleção do medicamento individualizado segundo a totalidade de manifestações semelhantes ao binômio doente-doença, premissa indispensável ao sucesso do tratamento homeopático, a segunda etapa do projeto envolveu a elaboração de um *Repertório Homeopático dos Fármacos Modernos* [39], onde os efeitos patogenéticos e seus medicamentos correspondentes estão organizados numa mesma disposição anátomo-funcional, seguindo a disposição dos repertórios homeopáticos clássicos [336].

Intitulado *Novos Medicamentos Homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude* [39], esse projeto está descrito e sistematizado em três compêndios digitais (*Fundamentação Científica do Princípio da Similitude na Farmacologia Moderna, Matéria Médica Homeopática dos Fármacos Modernos e Repertório Homeopático dos Fármacos Modernos*) disponibilizados num site bilíngue de livre acesso (<http://www.newhomeopathicmedicines.com>), permitindo que a proposta seja conhecida e aplicada por todos os colegas interessados.

Exemplificando esse possível uso *off label* das inúmeras classes de fármacos modernos segundo o princípio da similitude terapêutica, dezenas de drogas que apresentam aumento da pressão arterial como efeito primário (adalimumabe, ciclosporina, dopamina e drogas anti-inflamatórias, dentre outras) poderiam ser utilizadas homeopaticamente para tratar hipertensão arterial, *desde que outros efeitos primários ou patogenéticos da droga apresentem semelhança com o conjunto de sinais e sintomas do indivíduo enfermo*. Respeitando essa *individualização terapêutica*, fármacos que aumentam a glicemia (amprenavir, corticotropina, diazoxide e estrógenos, dentre outros) poderiam ser empregados homeopaticamente para tratar diabetes; drogas que causam inflamação da mucosa gástrica (abacavir, anti-inflamatórios, carbidopa e cilostazol, dentre outras) poderiam ser empregadas homeopaticamente para tratar gastrites e úlceras gástricas; medicamentos que causam imunossupressão (ciclosporinas, corticosteroides e imunossupressores, dentre outros) poderiam ser empregados para estimular o sistema imunológico de pacientes imunossuprimidos. Dentre outras inúmeras indicações [39-43,46].

Pondo em prática essa proposta, desenvolvemos recentemente um protocolo de pesquisa clínica sugerindo o emprego do estrogênio (17-beta estradiol) dinamizado no tratamento da dor pélvica crônica associada à endometriose, em vista do estrogênio causar hiperplasia ou proliferação endometrial como evento adverso [44]. Apresentando melhoras significativas perante o placebo, tanto nas dores quanto na depressão e na qualidade de vida [45], esse ensaio clínico está descrito ao final deste dossiê (“Estrogênio potencializado no tratamento homeopático da dor pélvica associada à endometriose: Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado”).

## Conclusões

Descrevendo os efeitos indesejáveis do uso indiscriminado de medicamentos que atuavam segundo o princípio dos contrários, oposto ao princípio dos semelhantes, Hahnemann alertou para os riscos decorrentes da ação secundária (efeito rebote ou reação paradoxal) do organismo, causando “outro mal maior ou, muitas vezes, a incurabilidade, o perigo para a vida e a morte”, validando o princípio da similitude através do silogismo aristotélico ou *modus tollens*:

“Se, como é muito natural prever, resultados desagradáveis sobrevêm de tal emprego antipático dos medicamentos, o médico comum imagina, então, que a cada piora da doença é suficiente uma dose mais forte do medicamento, com o que, do mesmo modo, há um alívio apenas passageiro e, quando quantidades cada vez maiores do paliativo se fazem necessárias, segue-se outro mal maior ou, muitas vezes, a incurabilidade, o perigo para a vida e a morte; *nunca, porém, a cura de um mal há algum tempo ou há muito tempo existente*”. (*Organon da arte de curar*, § 60) [49]

Construindo uma ponte entre o princípio da similitude e a racionalidade científica moderna, centenas de estudos descritos na literatura médica descrevem a ocorrência de reações secundárias e opostas do organismo após ações primárias de fármacos de classes diversas, confirmando o postulado homeopático. Tal ação ou reação secundária do organismo, que se manifesta de forma automática e instintiva para manter a homeostase do sistema, é descrita pela farmacologia e fisiologia contemporâneas como efeito rebote das drogas ou reação paradoxal do organismo, respectivamente. De forma análoga, a ação primária das drogas citada por Hahnemann representa os efeitos terapêuticos, adversos e colaterais dos fármacos modernos.

Por definição, o efeito rebote apresenta intensidade e/ou frequência maior do que os correspondentes sintomas basais suprimidos pela ação primária do fármaco, característica que distingue o fenômeno rebote do reaparecimento natural dos sintomas crônicos após o término do tratamento. Apesar da suspensão ou descontinuação da droga (tempo de meia-vida biológica) ser um pré-requisito para a manifestação do efeito rebote, o fenômeno também pode ocorrer no curso do tratamento, em função do desenvolvimento de tolerância ou falência terapêutica.

Na terapêutica tradicional, um grande número de eventos iatrogênicos poderia ser evitado se os profissionais da saúde atentassem para a possível ocorrência do efeito rebote dos fármacos [21], minimizando o agravamento das condições clínicas com a diminuição lenta e gradual das doses. Embora não estejam descritos e incluídos convencionalmente nos eventos adversos das drogas, os “efeitos da descontinuação das drogas fazem parte da farmacologia da droga” [55] e deveriam ser incorporados ao ensino da farmacologia moderna.

Por outro lado, empregando o efeito rebote das drogas convencionais no sentido curativo poderemos ampliar o espectro da similitude terapêutica com centenas de ‘novos medicamentos homeopáticos’, abrangendo sinais e sintomas ausentes nas experimentações patogenéticas homeopáticas clássicas e permitindo a aplicação do

tratamento homeopático para uma infinidade de distúrbios, doenças e síndromes modernas.

Assim como têm sido sugerido pelos propagadores da terapêutica homeopática há mais de dois séculos [38,43], expoentes da farmacologia paradoxal [28] têm incentivado os pesquisadores a examinarem o fenômeno paradoxal (efeito rebote ou princípio da similitude) sem preconceitos e a desafiarem o dogma dos paradigmas atuais de tratamento com novas abordagens terapêuticas, apesar da dificuldade na aceitação de novas ideias pelos nossos pares.

## Referências

1. Dudgeon RE. *Lectures on the theory and practice of homoeopathy*. New Delhi: B Jain Publishers, 2002 [Reprint edition]. Lecture I.
2. Correa AD, Siqueira-Batista R, Quintas ELM. *Similia Similibus Curentur: notação histórica da medicina homeopática*. Rev Assoc Med Bras. 1997;43(4):100-8.
3. Teixeira MZ. O princípio homeopático de cura ao longo da história da medicina. Rev Homeop. 2007;70(1-4):51-78.
4. Lakatos I. *Falsificação e metodologia dos programas de investigação científica*. Lisboa: Edições 70; 1999.
5. Teixeira MZ. *Scientific evidence of the homeopathic epistemological model*. Int J High Dilution Res. 2011;10(34):46-64.
6. Teixeira MZ. Evidências científicas da episteme homeopática. Rev Homeop. 2011;74(1/2):33-56.
7. Teixeira MZ. *Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica*. São Paulo: Petrus; 1998. Disponível em:  
[http://www.homeozulian.med.br/homeozulian\\_visualizarlivroautor.asp?id=3](http://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=3).
8. Teixeira MZ. *Similitude in modern pharmacology*. Br Homeopath J. 1999;88(3):112-20.
9. Teixeira MZ. O princípio da similitude na moderna farmacologia. Rev Homeop. 1999;64(1-4):45-58.
10. Teixeira MZ. *Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events*. Homeopathy. 2006;95(4):229-36.
11. Teixeira MZ. *NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude*. Homeopathy. 2007;96(1):67-8.
12. Teixeira MZ. *Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude*. Homeopathy. 2007;96(2):135-7.
13. Teixeira MZ. *Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude?* Homeopathy. 2009;98(1):114-21.
14. Teixeira MZ. *Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude*. Homeopathy. 2010;99(4):255-62.
15. Teixeira MZ. *Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude*. Homeopathy. 2011;100(3):148-56.
16. Teixeira MZ. *Rebound effect of drugs: fatal risk of conventional treatment and pharmacological basis of homeopathic treatment*. Int J High Dilution Res. 2012;11(39):69-106.

17. Teixeira MZ. El efecto rebote de las drogas: un riesgo fatal para el tratamiento convencional y una base farmacológica para el tratamiento homeopático. *Homeopatía Méx.* 2012;81(681):13-40.
18. Teixeira MZ. Antiresorptive drugs (bisphosphonates), atypical fractures and rebound effect: new evidence of similitude. *Homeopathy.* 2012;101(4):231-42.
19. Teixeira MZ. Immunomodulatory drugs (natalizumab), worsening of multiple sclerosis, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 2013;102(3): 215-24.
20. Teixeira MZ. *Similia similibus curentur:* o princípio de cura homeopático fundamentado na farmacologia moderna. *Rev Med.* 2013;92(3):183-203.
21. Teixeira MZ. Efeito rebote dos fármacos modernos: evento adverso grave desconhecido pelos profissionais da saúde. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(6):629-38.
22. Teixeira MZ. Similitude and rebound effect of drugs: scientific evidence and therapeutic application. *Homoeopathic Links.* 2014;27(2):105-7.
23. Teixeira MZ. Biological therapies (immunomodulatory drugs), worsening of psoriasis and rebound effect: new evidence of similitude. *Homeopathy.* 2016;105(4):344-55.
24. Bond RA. Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22(6):273-6.
25. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Paradoxical strategy for treating chronic diseases where the therapeutic effect is derived from compensatory response rather than drug effect. *Med Hypotheses.* 2005;64(5):1050-9.
26. Page C. Paradoxical pharmacology: turning our pharmacological models upside down. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32(4):197-200.
27. Davies CJ, Davies DM. Paradoxical reactions to commonly used drugs. *Adverse Drug React Bull.* 2011;211:807-10.
28. Bond RA, Giles H. For the love of paradox: from neurobiology to pharmacology. *Behav Pharmacol.* 2011;22(5-6):385-9.
29. Smith SW, Hauben M, Aronson JK. Paradoxical and bidirectional drug effects. *Drug Saf.* 2012;35(3):173-89.
30. Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation.* 2000;101(5):558-69.
31. de Vries RJ, van Veldhuisen DJ, Dunselman PH. Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines. *Am Heart J.* 2000;139(2 Pt 1):185-94.
32. Bond RA, Spina D, Parra S, Page CP. Getting to the heart of asthma: can "beta blockers" be useful to treat asthma? *Pharmacol Ther.* 2007;115(3):360-74.
33. Dickey BF, Walker JK, Hanania NA, Bond RA. beta-Adrenoceptor inverse agonists in asthma. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(3):254-9.
34. Loffing J. Paradoxical antidiuretic effect of thiazides in diabetes insipidus: another piece in the puzzle. *Am Soc Nephrol.* 2004;15(11):2948-50.
35. Cui X, Kobayashi Y, Akashi M, Okayasu R. Metabolism and the paradoxical effects of arsenic: carcinogenesis and anticancer. *Curr Med Chem.* 2008;15(22):2293-4.
36. Platanias LC. Biological responses to arsenic compounds. *J Biol Chem.* 2009;284(28):18583-7.
37. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses.* 2003;60(2):276-83.
38. Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy.* 2005;94(4):265-6.

39. Teixeira MZ. Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira. 3v. 2010. Disponível em: <http://www.newhomeopathicmedicines.com>.
40. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy*. 2011;100(4):244-52.
41. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern drugs: therapeutic application of the organism paradoxical reaction or rebound effect. *Int J High Dilution Res*. 2011;10(37):338-52.
42. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med*. 2013;5(3):270-8.
43. Teixeira MZ. 'Paradoxical pharmacology': therapeutic strategy used by the 'homeopathic pharmacology' for more than two centuries. *Int J High Dilution Res*. 2014;13(48):207-26.
44. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Homeopathy*. 2016;105(3):240-9.
45. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:48-55.
46. Teixeira MZ. Therapeutic use of the rebound effect of modern drugs: "New homeopathic medicines". *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(2):100-8.
47. Hahnemann S. Exemplos de curas homeopáticas verificadas involuntariamente por médicos da escola antiga. In: Exposição da doutrina homeopática ou Organon da arte de curar. Traduzido da 6<sup>a</sup> edição alemã. São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos Benoit Mure; 1984, p. LXXI.
48. Hahnemann S. Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar o poder curativo das drogas. *Rev Homeop*. 1994;59(3-4):32-65.
49. Hahnemann S. Organon da arte de curar. 2<sup>a</sup> ed. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann; 1995.
50. DantasF, Fisher P, Walach H, et al. A systematic review of the quality of homeopathic pathogenetic trials published from 1945 to 1995. *Homeopathy*. 2007;96(1):4-16.
51. Teixeira MZ. Protocolo de experimentação patogenética homeopática em humanos. *Rev Med*. 2013;92(4):242-63.
52. Webster's New World Medical Dictionary. 3<sup>rd</sup> Edition. John Wiley Consumer; 2008.
53. Hodding GC, Jann M, Ackerman IP. Drug withdrawal syndromes - A literature review. *West J Med*. 1980;133:383-91.
54. Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. *Am Fam Physician*. 1997;56(2):455-62.
55. Reidenberg MM. Drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;339(2):324-8.
56. Mousa SA, Forsythe MS, Bozarth JM, Reilly TM. Effect of single oral dose of aspirin on human platelet functions and plasma plasminogen activator inhibitor-1. *Cardiology*. 1993;83(5-6):367-73.
57. Beving H, Eksborg S, Malmgren RS, Nordlander R, Ryden L, Olsson P. Inter-individual variations of the effect of low dose aspirin regime on platelet cyclooxygenase activity. *Thromb Res*. 1994;74(1):39-51.

58. Raskob GE, Durica SS, Morrissey JH, Owen WL, Comp PC. Effect of treatment with low-dose warfarin-aspirin on activated factor VII. *Blood*. 1995;85(11): 3034-9.
59. Schulman SP, Goldschmidt-Clermont PJ, Topol EJ, et al. Effects of integrin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 1996;94(9):2083-9.
60. Aguejouf O, Belougne-Malfati E, Doutremepuich F, Belon P, Doutremepuich C. Tromboembolic complications several days after a single-dose administration of aspirin. *Thromb Res*. 1998;89(3):123-7.
61. Main C, Palmer S, Griffin S, et al. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2004;8(40):1-156.
62. Cundiff DK. Clinical evidence for rebound hypercoagulability after discontinuing oral anticoagulants for venous thromboembolism. *Medscape J Med*. 2008;10(11):258.
63. Lordkipanidze M, Diodati JG, Pharand C. Possibility of a rebound phenomenon following antiplatelet therapy withdrawal: a look at the clinical and pharmacological evidence. *Pharmacol Ther*. 2009;123(2):178-86.
64. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:456-9.
65. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1217-20.
66. Biondi-Zoccai GG, Lotriente M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2667-74.
67. Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ*. 2011;343:d4094.
68. García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Hill C, Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study. *Neurology*. 2011;76(8):740-6.
69. Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively?: clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. *Ann Surg*. 2012;255(5):811-9.
70. Patel PA, Fleisher LA. Aspirin, clopidogrel, and the surgeon. *Adv Surg*. 2014;48:211-22.
71. Tang RS, Chan FK. Prevention of gastrointestinal events in patients on antithrombotic therapy in the peri-endoscopy period: review of new evidence and recommendations from recent guidelines. *Dig Endosc*. 2015;27(5):562-71.
72. Ford I. Coming safely to a stop: a review of platelet activity after cessation of antiplatelet drugs. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(4):141-50.
73. Ong W, Shen T, Tan WB, Lomanto D. Is preoperative withdrawal of aspirin necessary in patients undergoing elective inguinal hernia repair? *Surg Endosc*. 2016;30(12):5542-9.
74. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology*. 2004;62(7):1187-9.
75. Kim YD, Lee JH, Jung YH, et al. Effect of warfarin withdrawal on thrombolytic treatment in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2011; 18(9): 1165-70.
76. Sambu N, Warner T, Curzen N. Clopidogrel withdrawal: is there a "rebound" phenomenon? *Thromb Haemost*. 2011; 105(2): 211-20.

77. Diehl O, Halscheid C, Olivier C, Helbing T, Bode C, Moser M. Discontinuation of long term clopidogrel therapy induces platelet rebound hyperaggregability between 2 and 6 weeks post cessation. *Clin Res Cardiol.* 2011;100():765-71.
78. Alcock RF, Reddel CJ, Pennings GJ, Hillis GS, Curnow JL, Brieger DB. The rebound phenomenon after aspirin cessation: the biochemical evidence. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):376-8.
79. Gionis MN, Ioannou CV, Kontopodis N, Balalis K, Elalamy I, Gerotziafas GT. Heparin resistance and coagulation activation rebound effect after anticoagulant withdrawal: beneficiary effect of adjuvant antiplatelet therapy. *Int Angiol.* 2016;35(2):170-7.
80. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is associated with an increased risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164:2472-6.
81. Goldenberg NA, Jacobson L, Manco-Johnson MJ. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of Ibuprofen. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):506-9.
82. Barthélémy O, Limbourg T, Collet JP, et al. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on cardiovascular outcomes in patients with stable atherothrombosis or multiple risk factors. *Int J Cardiol.* 2013;163(3):266-71.
83. Griffin MR, Stein CM, Graham DJ, Daugherty JR, Arbogast PG, Ray WA. High frequency of use of rofecoxib at greater than recommended doses: cause for concern. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(6):339-43.
84. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1520-8.
85. Clark DW, Layton D, Shakir SA. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events?: Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug Saf.* 2004;27(7):427-56.
86. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet.* 2005;365(9458):475-81.
87. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ.* 2005;330(7504):1366.
88. Serebruany VL, Malinin AI, Bhatt DL. Paradoxical rebound platelet activation after painkillers cessation: missing risk for vascular events? *Am J Med.* 2006;119(8):707.e11-6.
89. Hernandez MR, Tonda R, Pino M, Serradell M, Arderiu G, Escolar G. Evaluation of effects of rofecoxib on platelet function in an in vitro model of thrombosis with circulating human blood. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(4):297-302.
90. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet.* 2002;360(9339):10713.
91. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2005;165(9):978-84.
92. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):481-9.

93. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. Time variations in the risk of myocardial infarction among elderly users of COX-2 inhibitors. *CMAJ*. 2006;174(11):1563-9.
94. McGettingan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006; 296(13):1633-44.
95. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1657-63.
96. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302-8.
97. Layton D, Souverein PC, Heerdink ER, Shakir SA, Egberts AC. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf*. 2008;31(2):143-58.
98. Roumie CL, Choma NN, Kaltenbach L, Mitchel EF Jr, Arbogast PG, Griffin MR. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(11):1053-63.
99. Amer M, Bead VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev*. 2010;18(4):204-12.
100. Fosbøl EL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(6):893-903.
101. Lordkipanidzé M, Harrison P. Beware of being caught on the rebound. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):21-3.
102. Michèle B, Nandini D, Benjamin R, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;357:j1909.
103. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet*. 1988;1(8585):554-8.
104. Svedmyr N. The current place of beta 2-agonists in the management of asthma. *Lung*. 1990;168 Suppl:105-10.
105. Beach R, Young CL, Harkawat R, et al. Effect on airway responsiveness of six weeks treatment with salmeterol. *Pulm Pharmacol*. 1993;6(2):155-7.
106. Kozlik-Feldmann R, von Berg A, Berdel D, Reinhardt D. Long-term effects of formoterol and salbutamol on bronchial hyperreactivity and beta-adrenoceptor density on lymphocytes in children with bronchial asthma. *Eur J Med Res*. 1996;1(10):465-70.
107. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*. 2000;94(8):767-71.
108. van Schayck CP, Cloosterman SG, Blij-Hofland ID, van den Hoogen H, Folgering HT, van Weel C. Is the increase in bronchial responsiveness or FEV1 shortly after cessation of beta2-agonists reflecting a real deterioration of the disease in allergic asthmatic patients? A

- comparison between short-acting and long-acting beta2-agonists. *Respir Med.* 2002;96(3):155-62.
109. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory: "Long-Acting Beta Agonist (LABA) Information". Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm199565.htm>.
110. Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *Lancet.* 2005;366(9493):1261-1262; discussion 1262.
111. Nelson HS, Weiss ST, Bleeker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006;129(1):15-26.
112. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med.* 2006;144(12):904-12.
113. Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet.* 1990; 336(8728):1391-6.
114. Lipworth BJ. Risks versus benefits of inhaled beta 2-agonists in the management of asthma. *Drug Saf.* 1992;7(1):54-70.
115. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J.* 1994;7(9):1602-9.
116. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med.* 2004;140(10):802-13.
117. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 3):S146-53.
118. van Schayck CP, Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, van der Elshout FJ, Van Weel C. Potential masking effect on dyspnoea perception by short- and long-acting beta2-agonists in asthma. *Eur Respir J.* 2002;19(2):240-5.
119. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;31(2-3):279-88.
120. Guo JJ, Tsai K, Kelton CM, Bian B, Wigle PR. Risk of serious asthma exacerbations associated with long-acting beta agonists among patients with asthma: a retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(3):214-22.
121. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax.* 2010;65(1):39-43.
122. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD006923.
123. Williams D. Long-acting  $\beta$ 2 agonists for asthma: a clinical paradox. *Consult Pharm.* 2010;25(11):7569.
124. Beasley R, Perrin K, Weatherall M, Wijesinghe M. Call for withdrawal of LABA single-therapy inhaler in asthma. *Lancet.* 2010;376(9743):750-1.
125. Mysore S, Ruffin RE. Long-acting  $\beta$ -agonists in asthma management: what is the current status? *Drugs.* 2011;71(16):2091-7.
126. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs.* 2007;67(12):1657-63.
127. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry.* 1997;58 (Suppl. 7):5-10.

128. Tamam L, Ozpoyraz N. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review. *Adv Ther.* 2002;19(1):17-26.
129. Price J, Waller P, Wood S, MacKay AV. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42(6):757-63.
130. Haddad P, Anderson I, Rosenbaum JF. Antidepressant discontinuation syndromes. In: Haddad P, Dursun S, Deakin B, editors. *Adverse syndromes and Psychiatric drugs.* Oxford: Oxford University Press, 2004: 184-205.
131. Weller I. Report of the Committee on Safety of Medicines Expert Working Group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. London: London Stationery Office, 2005.
132. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomised clinical trial. *Biol Psychiatry.* 1998;44(2):77-87.
133. Hindmarch I, Kimber S, Cockle S. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000;15(6):305-18.
134. Judge R, Parry M, Quail D, Jacobson JG. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17(5):217-25.
135. Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J, et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18(3):193-7.
136. Baldwin D, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10(1):73-84.
137. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(5):356-62.
138. Harvey BH, Retief R, Korff A, Wegener G. Increased hippocampal nitric oxide synthase activity and stress responsiveness after imipramine discontinuation: role of 5HT 2A/C-receptors. *Metab Brain Dis.* 2006;21(2-3):211-20.
139. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs: part 2: antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2010;48(7):9-12.
140. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):332-9.
141. March J, Silva S, Petrycki S, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(7):807-20.
142. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD, Hwang S, Mintz J. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110(6):452-8.
143. Möller HJ. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256(8):476-96.
144. Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol.* 2008;22(3):330-2.
145. Dudley M, Hadzi-Pavlovic D, Andrews D, Perich T. New-generation antidepressants, suicide and depressed adolescents: how should clinicians respond to changing evidence? *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;42(6):456-66.

146. Gury C, Cousin F. Pharmacokinetics of ISRS antidepressants: half-life and clinical applicability. *Encephale*. 1999;25(5):470-6.
147. Sánchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol*. 1999;19(4):467-89.
148. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2000;85(1):11-28.
149. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2007;297(15):1683-96.
150. Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009;339:b2880.
151. Baldessarini RJ, Tondo L, Chiana C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2010;167:934-41.
152. Carpenter DJ, Fong R, Kraus JE, Davies JT, Moore C, Thase ME. Meta-analysis of efficacy and treatment-emergent suicidality in adults by psychiatric indication and age subgroup following initiation of paroxetine therapy: a complete set of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(11):1503-14.
153. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD004851.
154. Read J, Cartwright C, Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Res*. 2014;216(1):67-73.
155. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr*. 2016;39(3):76-83.
156. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*. 2009;15(5):467-78.
157. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, Hausenloy DJ. Statins and cardioprotection - more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther*. 2009;122(1):30-43.
158. Beltaowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf*. 2009;4(3): 209-28.
159. Endres M, Laufs U. Discontinuation of statin treatment in stroke patients. *Stroke*. 2006;37(10):2640-3.
160. Biccard BM. A peri-operative statin update for non-cardiac surgery. Part I: The effects of statin therapy on atherosclerotic disease and lessons learnt from statin therapy in medical (non-surgical) patients. *Anaesthesia*. 2008;63(1):52-64.
161. Williams TM, Harken AH. Statins for surgical patients. *Ann Surg*. 2008;247(1):30-7.
162. Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:126-33.
163. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107(3):e27.
164. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004;164(19):2162-8.

165. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol.* 2005;96(5):611-6.
166. Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):316-20.
167. Cubeddu LX, Seamon MJ. Statin withdrawal: clinical implications and molecular mechanisms. *Pharmacotherapy.* 2006;26(9):1288-96.
168. Risselada R, Straatman H, van Kooten F, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(8):2887-92.
169. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology.* 2007;69(9):904-10.
170. Lesaffre E, Kocmanová D, Lemos PA, Disco CM, Serruys PW. A retrospective analysis of the effect of noncompliance on time to first major adverse cardiac event in LIPS. *Clin Ther.* 2003;25(9):2431-47.
171. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke.* 2007;38(10):2652-7.
172. Dowlatshahi D, Demchuk AM, Fang J, Kapral MK, Sharma M, Smith EE; Registry of the Canadian Stroke Network. Association of statins and statin discontinuation with poor outcome and survival after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2012;43(6):1518-23.
173. Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke.* 2012;43(1):147-54.
174. Daskalopoulou SS. When statin therapy stops: implications for the patient. *Curr Opin Cardiol.* 2009;24(5):454-60.
175. Pineda A, Cubeddu LX. Statin rebound or withdrawal syndrome: does it exist? *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13(1):23-30.
176. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol.* 2011;68(5):573-9.
177. Fallouh N, Chopra V. Statin withdrawal after major noncardiac surgery: Risks, consequences, and preventative strategies. *J Hosp Med.* 2012;7(7):573-9.
178. Tong LS, Hu HT, Zhang S, Yan SQ, Lou M. Statin withdrawal beyond acute phase affected outcome of thrombolytic stroke patients: an observational retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(17):e779.
179. Kim MC, Cho JY, Jeong HC, et al. Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2015;115(1):1-7.
180. FDA 2000. Ome-Mg Briefing Document 20-Oct-00. Rebound of gastric acid secretion. Disponível em: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a\\_11.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a_11.pdf).
181. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, Kleveland PM, Sandvik AK. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(4):389-94.
182. Decktor DL, Robinson M, Maton PN, Lanza FL, Gottlieb S. Effects of aluminum/magnesium hydroxide and calcium carbonate on esophageal and gastric pH in subjects with heartburn. *Am J Ther.* 1995;2(8):546-52.
183. Monés J, Carrio I, Sainz S, et al. Gastric emptying of two radiolabelled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. *Eur J Nucl Med.* 1995;22(10):1123-8.
184. el-Omar E, Banerjee S, Wirz A, Penman I, Ardill JE, McColl KE. Marked rebound acid hypersecretion after treatment with ranitidine. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(2):355-9.

185. Mohammed R, Holden RJ, Hearns JB, McKibben BM, Buchanan KD, Crean GP. Effects of eight weeks' continuous treatment with oral ranitidine and cimetidine on gastric acid secretion, pepsin secretion, and fasting serum gastrin. *Gut*. 1983;24(1):61-6.
186. Frislid K, Aadland E, Berstad A. Augmented postprandial gastric acid secretion due to exposure to ranitidine in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21(1):119-22.
187. Fullarton GM, McLauchlan G, Macdonald A, Crean GP, McColl KE. Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H<sub>2</sub> receptor antagonist. *Gut*. 1989;30(4):449-54.
188. Fullarton GM, Macdonald AM, McColl KE. Rebound hypersecretion after H<sub>2</sub>-antagonist withdrawal - a comparative study with nizatidine, ranitidine and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991;5(4):391-8.
189. Nwokolo CU, Smith JT, Sawyerr AM, Pounder RE. Rebound intragastric hyperacidity after abrupt withdrawal of histamine H<sub>2</sub> receptor blockade. *Gut*. 1991;32(12):1455-60.
190. Smith AD, Gillen D, Cochran KM, El-Omar E, McColl KE. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1209-13.
191. Solcia E, Rindi G, Silini E, Villani L. Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growths: relationships to gastrin, reduced acid secretion and gastritis. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1993;7(1):149-65.
192. Häkanson R, Chen D, Tielemans Y, et al. ECL cells: biology and pathobiology. *Digestion*. 1994;55 Suppl 3:38-45.
193. Drieman DK, Wright C, Tougas G, Riddell RH. Omeprazole produces parietal cell hypertrophy and hyperplasia in humans. *Dig Dis Sci*. 1996;41(10):2039-47.
194. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut*. 1996;39(5):649-53.
195. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology*. 1999;116(2):239-47.
196. Gillen D, Wirz AA, McColl KE. *Helicobacter pylori* eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment. *Gastroenterology*. 2004;126(4):980-8.
197. Fossmark R, Johnsen G, Johannessen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(2):149-54.
198. Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2007;133(3):748-54.
199. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology*. 2007;133(3):755-60.
200. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ*. 1999;319(7209):550-3.
201. Loffeld RJ, van der Putten AB. Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *Digestion*. 2003;68(2-3):141-4.
202. Wang JS, Varro A, Lightdale CJ, et al. Elevated serum gastrin is associated with a history of advanced neoplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1039-45.

203. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(6):624-31.
204. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2009;100(9):1503-7.
205. Hung PD, Schubert ML, Mihas AA. Zollinger-Ellison Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2003;6(2):163-70.
206. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol.* 2004;99(1):23-32.
207. Hodgson N, Koniaris LG, Livingstone AS, Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc.* 2005;19(12):1610-2.
208. Waldum HL, Gustafsson B, Fossmark R, Qvigstad G. Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci.* 2005;50 Suppl 1:S39-44.
209. Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(1):39-46.
210. Fossmark R, Waldum H. Rebound acid hypersecretion. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(8):999-1000.
211. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(6):945-54.
212. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology.* 2009;137(1):80-7.
213. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1531-7.
214. Reimer C, Bytzer P. Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(10):1182-8.
215. Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(4):398-405.
216. Bashford JN, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ.* 1998;317(7156):452-6.
217. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3118-22.
218. Pillans PI, Kubler PA, Radford JM, Overland V. Concordance between use of proton pump inhibitors and prescribing guidelines. *Med J Aust.* 2000;172(1):16-8.
219. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 1:55-63.
220. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 2008;336(7634):2-3.
221. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky De Muckadell OB. Use of anti-secretory medication: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(5):577-83.
222. Danish Medicines Agency. Medicinal product statistics in Denmark 2007. Copenhagen: Danish Medicines Agency. 2008.

223. Reimer C, Bytzer P. Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients - a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):725-32.
224. Hollingworth S, Duncan EL, Martin JH. Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(10):1019-24.
225. Ramser KL, Spraberry LR, Hamann GL, George CM, Will A. Results of an intervention in an academic Internal Medicine Clinic to continue, step-down, or discontinue proton pump inhibitor therapy related to a tennessee medicaid formulary change. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(4):344-50.
226. Talley NJ, Vakil N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(10):2324-37.
227. Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil NB, Delaney BC. A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States. *Med Decis Making.* 2008;28(1):44-55.
228. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2000;25(5):333-40.
229. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, et al. [Validity of proton pump inhibitors' prescriptions in a department of internal medicine]. *Rev Med Interne.* 2007;28(2):86-93.
230. Ntaios G, Chatzinikolaou A, Kaiafa G, Savopoulos C, Hatzitolios A, Karamitsos D. Evaluation of use of proton pump inhibitors in Greece. *Eur J Intern Med.* 2009;20(2):171-3.
231. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;54(2):163-8.
232. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):377-85.
233. Ksiądzyna D, Szeląg A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(4):289-98.
234. McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology.* 2009;137(1):20-2.
235. Niv Y. Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients. *Med Hypotheses.* 2011;77(3):451-2.
236. Waldum HL, Hauso Ø, Fosmark R. The regulation of gastric acid secretion - clinical perspectives. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(2):239-56.
237. Boyce M, van den Berg F, Mitchell T, Darwin K, Warrington S. Randomised trial of the effect of a gastrin/CCK2 receptor antagonist on esomeprazole-induced hypergastrinaemia: evidence against rebound hyperacidity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(2):129-39.
238. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis - where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012; 366(22):2048-51.
239. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):733-59.
240. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2267-94.

241. Schneider JP. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk. *Geriatrics*. 2009;64(1):18-23.
242. Agarwal S, Agarwal S, Gupta P, Agarwal PK, Agarwal G, Bansal A. Risk of atypical femoral fracture with long-term use of alendronate (bisphosphonates): a systemic review of literature. *Acta Orthop Belg*. 2010;76(5):567-71.
243. Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8(1):34-9.
244. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. *Bone*. 2010;47(2):169-80.
245. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: Effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk-a perspective. *J Bone Miner Res*. 2012;27(5):963-74.
246. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register based national cohort study. *J Bone Miner Res*. 2009;24(6):1095-102.
247. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1761-71.
248. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011;305(8):783-9.
249. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5258-65.
250. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1728-37.
251. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res*. 2009;24(10):1736-40.
252. Zoehler R, Roschger P, Paschalis EP, et al. Effects of 3- and 5-year treatment with risedronate on bone mineralization density distribution in triple biopsies of the iliac crest in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2006;21(7):1106-12.
253. Boivin G, Bala Y, Chapurlat RD, Delmas PD. Long-term treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal women: effects on the degree of mineralization and microhardness of bone. *J Bone Miner Res*. 2008;23(Suppl 1):S10.
254. Roschger P, Lombardi A, Misof BM, et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBET and sSAXS data from the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):48-55.
255. Kitano M, Ogata A, Sekiguchi M, Hamano T, Sano H. Biphasic anti-osteoclastic action of intravenous alendronate therapy in multiple myeloma bone disease. *J Bone Miner Metab*. 2005;23(1):48-52.
256. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int*. 2010;21(3):399-408.
257. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):553-60.

258. Ekstrom W, Nemeth G, Samnegard E, Dalen N, Tidermark J. Quality of life after a subtrochanteric fracture: a prospective cohort study on 87 elderly patients. *Injury*. 2009;40(4):371-6.
259. Papapoulos S, Bone H, Brandi ML, et al. Four years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first year extension of the FREEDOM trial. *J Bone Miner Res* 2010;25(Suppl 1):S1-81.
260. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):394-402.
261. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):972-80.
262. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):242-51.
263. Koh A, Guerado E, Giannoudis PV. Atypical femoral fractures related to bisphosphonate treatment: issues and controversies related to their surgical management. *Bone Joint J*. 2017;99-B(3):295-302.
264. Kharwadkar N, Mayne B, Lawrence JE, Khanduja V. Bisphosphonates and atypical subtrochanteric fractures of the femur. *Bone Joint Res*. 2017;6(3):144-53.
265. Phillips HK, Harrison SJ, Akrawi H, Sidhom SA. Retrospective review of patients with atypical bisphosphonate related proximal femoral fractures. *Injury*. 2017;48(6):1159-64.
266. Schweser KM, Crist BD. Osteoporosis: a discussion on the past 5 years. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017;10(2):265-74.
267. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, Barkhof F, Uitdehaag BM, Polman CH. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology*. 2008;70(13 Pt 2):1150-1.
268. Perumal J, Hreha S, Bao F, et al. Post-natalizumab associated rebound or CNS immune reconstitution syndrome: clinical and MRI findings. *Mult Scler*. 2009;15(Suppl 2):S119.
269. Killestein J, Vennegoor A, Strijbis EM, et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol*. 2010;68(3):392-5.
270. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438-46.
271. West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol*. 2010;68(3):395-9.
272. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol*. 2011;68(2):186-91.
273. Kerbrat A, Le Page E, Leray E, et al. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2011;308(1-2):98-102.
274. Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, Giannì C, Fubelli F, Pozzilli C. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: a post-marketing study. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):783-7.
275. Baumgartner A, Stich O, Rauer S. Clinical and radiological disease reactivation after cessation of long-term therapy with natalizumab. *Int J Neurosci*. 2012;122(1):35-9.

276. Tridente G. Systemic adverse events with biomedicines. *Int Trends Immun.* 2014;2(3):93-110.
277. Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71(7):604-17.
278. Metz I, Radue EW, Oterino A, et al. Pathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol.* 2012;123(2):235-45.
279. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kämpf T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol.* 2012;69(2):262-4.
280. Seror R, Richez C, Sordet C, et al. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- $\alpha$  therapy: a French national survey. *Rheumatology.* 2013;52(5):868-74.
281. Vidal-Jordana A, Tintoré M, Tur C, et al. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: Predictive factors. *Mult Scler.* 2015;21(6):780-5.
282. Berger B, Baumgartner A, Rauer S, et al. Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation. *J Neuroimmunol.* 2015;282:118-22.
283. Larochelle C, Metz I, Lécuyer MA, et al. Immunological and pathological characterization of fatal rebound MS activity following natalizumab withdrawal. *Mult Scler.* 2017;23(1):72-81.
284. Iaffaldano P, Viterbo RG, Trojano M. Natalizumab discontinuation is associated with a rebound of cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *J Neurol.* 2016;263(8):1620-5.
285. Gündüz T, Kurtuncu M, Eraksoy M. Severe rebound after withdrawal of fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;11:1-3.
286. González-Suarez I, Rodríguez de Antonio L, Orviz A, et al. Catastrophic outcome of patients with a rebound after natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav.* 2017;7(4):e00671.
287. Gordon KB, Feldman SR, Koo JY, Menter A, Rolstad T, Krueger G. Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments. *Arch Dermatol.* 2005;141(1): 82-4.
288. Schön MP. Efalizumab in the treatment of psoriasis: mode of action, clinical indications, efficacy, and safety. *Clin Dermatol.* 2008;26(5):509-14.
289. Bremmer M, Deng A, Gaspari AA. A mechanism-based classification of dermatologic reactions to biologic agents used in the treatment of cutaneous disease: Part 2. *Dermatitis.* 2009;20(5):243-56.
290. Kamaria M, Liao W, Koo JY. How long does the benefit of biologics last? An update on time to relapse and potential for rebound of biologic agents for psoriasis. *Psoriasis Forum.* 2010;16(2):36-42.
291. Genentech, Inc. Biologic License Application. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting: Raptiva (Efalizumab). Sep 9. 2003. Disponível em: [https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3983B1\\_01\\_Genentech-Raptiva.pdf](https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3983B1_01_Genentech-Raptiva.pdf).
292. Pariser DM, Gordon KB, Papp KA, et al. Clinical efficacy of efalizumab in patients with chronic plaque psoriasis: results from three randomized placebo-controlled phase III trials. Part 1. *J Cutan Med Surg.* 2005;9:303-12.
293. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, et al. CLEAR Multinational Study Group. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-

- to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;155:170-81.
294. Sterry W, Stingl G, Langley RG, et al. CLEAR Multinational Study Group. Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from extended treatment in an international, phase III, placebo-controlled trial. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4:947-56.
295. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, et al. Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:425-33.
296. Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I, Kwon P, Compton PG, Leonardi CL. Efalizumab Study Group. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4 suppl 1):S154-63.
297. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4 Suppl 1):S171-81.
298. Sánchez-Regaña M, Dilmé E, Puig L, et al. [Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: results of a survey of the Spanish Psoriasis Group]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(2):156-63.
299. Selenko-Gebauer N, Karlhoer F, Stingl G. Efalizumab in routine use: a clinical experience. *Br J Dermatol.* 2007;156(Suppl 2):1-6.
300. Menter A, Hamilton TK, Toth DP, et al. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, phase IIIb study. *Int J Dermatol.* 2007;46:637-48.
301. Tsai TF, Liu MT, Liao YH, Licu D. Clinical effectiveness and safety experience with efalizumab in the treatment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Taiwan: results of an open-label, single-arm pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:345-52.
302. Puig L, Roé E, García-Navarro X, Corella F, Alomar A. Efalizumab treatment of psoriasis vulgaris: a cohort study in outpatient clinical practice. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(4):469-75.
303. Lotti T, Chimenti S, Katsambas A, et al. Efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis resistant to previous anti-psoriatic treatment: results of a multicentre, open-label, Phase IIIb/IV trial. *Arch Drug Info.* 2010;3:9-18.
304. Morell L, Carrascosa JM, Ferrández C, et al. Grupo Español de Psoriasis. [Clinical characteristics and disease course in patients treated with efalizumab following suspension of marketing authorization by the European medicines agency: a multicenter observational study]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(5):354-64.
305. Maskatia ZK, Koo J. Rebound of psoriasis after efalizumab discontinuation, despite being on high-dose. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(9):941-4.
306. Antoniou C, Dessinioti C, Vergou T, et al. Sequential treatment with biologics: switching from efalizumab to etanercept in 35 patients with high-need psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(12):1413-20.
307. Talamonti M, Teoli M, Botti E, Spallone G, Chimenti S, Costanzo A. Patients with moderate to severe plaque psoriasis: one year after the European Medicines Agency recommendation of efalizumab suspension. *Dermatology.* 2011;222(3):250-5.
308. Baniandrés O, Pulido A, Silvente C, Suárez R, Lázaro P. [Clinical outcomes in patients with psoriasis following discontinuation of efalizumab due to suspension of marketing authorization]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(5): 421-7.

309. Pugashetti R, Koo J. Efalizumab discontinuation: a practical strategy. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(3):132-6.
310. Kothary N, Diak IL, Brinker A, Bezabeh S, Avigan M, Dal Pan G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):546-51.
311. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology.* 2011;77(11): 1061-7.
312. Talamonti M, Spallone G, Di Stefani A, Costanzo A, Chimenti S. Efalizumab. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(2):239-51.
313. Cafardi JA, Cantrell W, Wang W, Elmets CA, Elewski BE. The safety and efficacy of high-dose alefacept compared with a loading dose of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Skinmed.* 2008;7:67-72.
314. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One.* 2012;7(4):e33486.
315. Zaragoza V, Pérez A, Sánchez JL, Oliver V, Martínez L, Alegre V. [Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of psoriasis]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(1):47-53.
316. Puig Sanz L, Sáez E, Lozano MJ, et al. [Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. Working Group of the Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(2):103-12.
317. Lecluse LLA, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol.* 2008;159:527-36.
318. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:100-8.
319. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:233-40.
320. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF $\alpha$  therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis.* 2013;7(7):517-24.
321. Navarro R, Daudén E. Clinical management of paradoxical psoriasisform reactions during TNF $\alpha$  therapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(8):752-61.
322. Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF $\alpha$  agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(1):159-69.
323. Rehman K, Naranmandura H. Double-edged effects of arsenic compounds: anticancer and carcinogenic effects. *Curr Drug Metab.* 2013;14(10):1029-41.
324. Khairul I, Wang QQ, Jiang YH, Wang C, Naranmandura H. Metabolism, toxicity and anticancer activities of arsenic compounds. *Oncotarget.* 2017;8(14):23905-26.
325. Anam A, Scarlet Xiaoyan W, Lucy G, Celia B, Xuesong W. Recent advances in arsenic trioxide encapsulated nanoparticles as drug delivery agents to solid cancers. *J Biomed Res.* 2017 Jan 19. doi: 10.7555/JBR.31.20160059. [Epub ahead of print]
326. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009;113(9):1875-91.

327. Chen L, Wang J, Hu X, Xu X. Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia. *Hematology*. 2014;19(4):202-7.
328. McCulloch D, Brown C, Iland H. Retinoic acid and arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia: current perspectives. *Onco Targets Ther*. 2017;10:1585-601.
329. Kayser S, Krzykalla J, Elliott MA, et al. Characteristics and outcome of patients with therapy-related acute promyelocytic leukemia front-line treated with or without arsenic trioxide. *Leukemia*. 2017 Apr 18. doi: 10.1038/leu.2017.92. [Epub ahead of print]
330. Suzuli T, Ishibashi K, Yumoto A, Nishio K, Ogasawara Y. Utilization of arsenic trioxide as a treatment of cisplatin-resistant non-small cell lung cancer PC-0/CDDP and PC-14/CDDP cells. *Oncol Lett*. 2015;10(2):805-9.
331. Owonikoko TK, Zhang G, Kim HS, et al. Patient-derived xenografts faithfully replicated clinical outcome in a phase II co-clinical trial of arsenic trioxide in relapsed small cell lung cancer. *J Transl Med*. 2016;14(1):111.
332. Wang L, Wang R, Fan L, et al. Arsenic trioxide is an immune adjuvant in liver cancer treatment. *Mol Immunol*. 2017;81:118-26.
333. Lv XH, Wang CH, Xie Y. Arsenic trioxide combined with transarterial chemoembolization for primary liver cancer: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar 15. doi: 10.1111/jgh.13789. [Epub ahead of print]
334. The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia Dispensing Information. 24<sup>a</sup> ed. Easton: Mack Printing Co; 2004.
335. Kent JT. Lectures on homoeopathic *materia medica*. New Delhi: B. Jain Publishers; 2011.
336. Kent JT. *Repertory of the homoeopathic *materia medica**. New Delhi: B. Jain Publishers; 2008.

## A solidez da pesquisa básica em homeopatia

Leoni Villano Bonamin\*

### Resumo

A pesquisa básica em homeopatia evoluiu muito nos últimos 20 anos. Desde estudos exploratórios realizados em animais e plantas para a caracterização dos efeitos sistêmicos dos medicamentos homeopáticos até estudos realizados *in vitro*, com sistemas celulares isolados, para avaliar mudanças nos mecanismos de adaptação celulares e nos processos de sinalização intracelular frente a tratamentos homeopáticos diversos. O volume de artigos acumulados ao longo dos anos permitiu a elaboração de várias revisões sistemáticas sobre o tema. Recentemente, a demonstração de que medicamentos homeopáticos podem modificar as funções celulares por mecanismos epigenéticos (metilação e desmetilação do DNA) abriu espaço para uma nova frente de pesquisas. Em paralelo, a partir de 2010, a descoberta da existência de nanopartículas e de propriedades físicas da água específicas nas preparações homeopáticas também jogou luz num campo até então pouco conhecido, em que se acreditava não existir nada além de água. Os desafios para o futuro se concentram, então, na demonstração, ou não, de que ambos os processos se inter-relacionam.

### Palavras-chave

Pesquisa básica; Homeopatia; Modelos experimentais; Nanopartículas; Epigenética

## The soundness of homeopathic fundamental research

### Abstract

Fundamental research in homeopathy has much advanced in the past 20 years. From exploratory studies with animals and plants to the characterization of the systemic effects of homeopathic medicines and *in vitro* studies with isolated cell systems to assess changes in the mechanisms of cell adaptation and intracellular signaling facing variable homeopathic treatments. The amount of published articles amassed over time allowed for several systematic reviews on this subject. Recently, the demonstration the homeopathic medicines might alter cell functions through epigenetic mechanisms (DNA methylation and demethylation) paved the road for a fully new field of research. In parallel, the discovery of nanoparticles and specific physical properties in the homeopathic dilutions brought light into a field poorly known before, as it was believed that homeopathic dilutions consist in nothing but water. Thus being, the challenges for the future concern the demonstration, or not, of the interrelationship between both phenomena.

### Keywords

Fundamental research; Homeopathy; Experimental models; Nanoparticles; Epigenetics

\*Médica veterinária, PhD; Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, Brasil. ☐ [leonibonamin@unip.br](mailto:leonibonamin@unip.br)

Tudo começa com a pergunta que se repete há décadas: "Homeopatia é sinônimo de placebo?". Esta antiga controvérsia tem sido esclarecida nos últimos anos, conforme a literatura científica indexada no PubMed, sobretudo em relação à elaboração de metanálises de estudos clínicos [1-11]. Mas não são apenas estudos clínicos que dão embasamento científico à homeopatia. Nos últimos 10 anos, tem-se observado um avanço considerável na pesquisa básica em homeopatia, a maioria realizada no Brasil, na Itália e na Índia, cujo enfoque é esclarecer os mecanismos de ação envolvidos.

Dentre as revisões sistemáticas recentes [12-15], se destacam aquelas que avaliam apenas a reprodutibilidade de estudos realizados com diluições acima do número de Avogadro, incluindo diferentes modelos experimentais nas áreas de bioquímica, imunologia, botânica, biologia celular e estudos feitos em animais. Uma análise dos estudos levantados em 2010 considerou o tipo de reprodutibilidade (interna ou do próprio laboratório, independente ou multicêntrica) [14]. Um total de 107 estudos foi encontrado, sendo que 53 apresentaram efeitos comparáveis (35 repetições internas, 8 multicêntricas e 10 independentes); 8 estudos mostraram efeitos consistentes, mas não completamente iguais aos antecessores e 17 apresentaram ausência de resultados reprodutíveis. Em 2015, um novo levantamento foi feito, abrangendo estudos realizados entre 1994 e 2015 [15]. Nesta etapa, foram encontrados 126 estudos, sendo 98 submetidos à replicação. Destes, 69 mostraram efeitos comparáveis, 20 ausência de efeitos e 9 efeitos opostos. A análise estatística sobre este levantamento indicou a rejeição da hipótese de nulidade. Quanto ao tipo de reprodutibilidade, 82,9% dos estudos apresentaram reprodutibilidade interna, 75% reprodutibilidade multicêntrica e 48,3% reprodutibilidade externa ou independente.

Também em modelos vegetais há informações importantes sobre a reprodutibilidade de resultados e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na resposta a agentes estressores após tratamento com medicamentos homeopáticos. Num estudo publicado em 2011 [16], um levantamento de pesquisas realizadas entre 1920 e 2010 reuniu 34 publicações passíveis de análise, segundo triagem feita pelo sistema MIS (*Manuscript Information Score*), sendo estas publicadas entre 1965 e 2010. Nestas publicações, 37 experimentos foram descritos, sendo que 22 apresentavam dados com tratamento estatístico. Efeitos reprodutíveis foram encontrados tanto nas potências decimais quanto centesimais, incluindo diluições acima do número de Avogadro. Apenas um estudo com replicação independente mostrou efeitos invertidos entre os laboratórios.

Desde o ano 2000, um número considerável de estudos utilizando modelos experimentais *in vivo* e *in vitro* têm sido publicados, o que gerou material suficiente para que revisões sistemáticas fossem publicadas, a partir de 2010, com base nos artigos indexados no sistema PubMed. Um primeiro estudo de revisão sistemática sobre experimentação animal em homeopatia, realizado por nós e publicado em 2010 [12], mostrou que a metodologia utilizada nas pesquisas publicadas até então era suficientemente adequada para gerar dados confiáveis, os quais mostravam, em sua maioria, convergência com informações contidas na matéria médica homeopática, principal ferramenta utilizada na prática clínica. Além disso, os modelos experimentais utilizavam medicamentos preparados segundo os princípios de isopatia e de similitude (homeopatia), sendo que, em ambos os casos, foi possível compreender a complexidade de suas ações sistêmicas, sobretudo no que diz respeito à modulação da relação hospedeiro-parasita e à recuperação da estabilidade do organismo frente a estímulos agressores, o que pode ser corroborado também por modelos matemáticos.

Mais tarde, em 2015, uma continuação desse estudo também foi publicada, compreendendo a revisão dos artigos sobre experimentação animal em homeopatia entre 2010 e 2015 [13]. Nesta etapa, 53 artigos foram identificados, contemplando 12 espécies animais diferentes, sendo que 29 foram desenvolvidos com diluições acima do número de Avogadro. Como resultado, apenas 2 artigos apresentaram resultado negativo, ambos utilizando complexos homeopáticos comerciais, sendo um realizado em peixes e outro em abelhas. Em paralelo, os estudos publicados após 2010 também apresentaram maior refinamento técnico, comparado ao período anterior, com a associação de resultados obtidos também *in vitro*, com 3 ou mais replicações. Um resumo dos principais achados das revisões pode ser visto no Quadro 1.

Quadro 1. Resumo dos principais achados resultantes de duas revisões sistemáticas sobre modelos animais na pesquisa em homeopatia, publicados entre 2000 e 2015 [12,13]

Parâmetros	Artigos publicados em 2010 [12]
Total de experimentos	10 sobre isopatia 23 sobre similitude
Porcentagem de amostras randomizadas	100%
Estudos conduzidos em protocolo cego	23 sim 10 não
Correlação entre protocolo cego e resultados positivo ou negativo	Não houve. O teste de Fisher apontou $p= 0.6456$
Convergência entre resultados experimentais e matéria médica	87% para os estudos sobre similitude
Parâmetros	Artigos publicados em 2015 [13]
Total de artigos	53 artigos, sendo 29 sobre diluições acima e 10 sobre diluições abaixo do número de Avogadro
Número de espécies estudadas	12
Resultados positivos	100% para estudos acima do número de Avogadro 80% para estudos abaixo do número de Avogadro
Porcentagem de amostras randomizadas	82%
Estudos conduzidos em protocolo cego	43%
Estudos com reproduzibilidade interna	11%

Nos últimos anos, uma clara tendência em priorizar estudos desenvolvidos *in vitro* ou que utilizam métodos alternativos ao uso de animais tem sido observada e incentivada pelos principais periódicos na área de medicina complementar, incluindo o *Homeopathy* [17]. A necessidade de se priorizar estudos realizados *in vitro* que corroboram resultados clínicos ou obtidos em modelos animais deu luz a uma

interessante característica do fenômeno homeopático, já mencionada nas revisões anteriores [13], mas que não era levada em conta anteriormente: a translacionalidade. Essa característica permite que resultados obtidos *in vitro* ou em modelos animais e vegetais gerem informações cuja aplicabilidade clínica é imediata.

Em 2017, publicamos dois estudos na revista *Cytokine*, que mostram claramente esse aspecto. No primeiro deles [18], mostramos que a co-cultura de macrófagos com *Leishmania amazonensis* tratada com *Antimonium crudum* 30cH *in vitro* apresenta redução significativa da atividade lisossomal, o que pode ser demonstrado pela análise morfológica destas células em microscopia de fluorescência. Também constatamos que este tratamento das células infectadas reduz significativamente os picos de produção de uma quimiocina fundamental para o recrutamento de monócitos no sítio inflamatório, a MCP-1 ou CCL2, os quais só ocorrem em células infectadas. Por outro lado, não observamos nenhum indício de que o tratamento das células levava ao aumento na digestão dos parasitas. Considerando o caráter translacional natural do fenômeno homeopático, isso significa que, numa situação clínica hipotética, o tratamento de pacientes com *Antimonum crudum* 30cH poderia levar à melhora das lesões inflamatórias, mas não à eliminação da infecção.

Curiosamente, em estudo anterior realizado *in vivo*, chegamos a essa mesma conclusão, por meio de observações histopatológicas [19]. Tal resultado nos instigou a ponderar se o uso do *Antimonium crudum* 30cH não poderia ser um recurso interessante, do ponto de vista epidemiológico, para potencializar a eficácia parasiticida dos quimioterápicos usados tradicionalmente no tratamento da leishmaniose, pois ao interromper a migração de monócitos para a lesão primária, o tratamento interromperia o ciclo e a proliferação do parasita no seu hospedeiro definitivo, no caso, o paciente. O resultado poderia ser uma maior vulnerabilidade dos parasitas ao agente parasiticida e redução do tempo de tratamento com o quimioterápico e, portanto, de sua toxicidade. Desnecessário dizer que ainda há que se realizarem ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e reproduzíveis, para que tal hipótese seja validada, mas um estudo experimental realizado *in vivo* em modelo de malária demonstrou que essa pode ser uma ideia plausível [20].

O segundo estudo [21] mostra que o tratamento de camundongos portadores de cistite experimental induzida por *E. coli* uropatogênica tratados com *Cantharis versicatoria* 6cH apresentaram mudanças na distribuição dos diferentes subtipos leucocitários ao longo da mucosa do trato urinário. Assim, a mucosa vesical apresentou predomínio de linfócitos B em relação aos demais subtipos celulares e a mucosa pélvica apresentou maior concentração de linfócitos T e macrófagos. A concentração de linfócitos B na bexiga implicaria em maior produção de IgA local, facilitando o controle da infecção no trato urinário inferior. Dessa forma, haveria dificuldade na propagação da mesma para o tecido renal, também chamada de ‘infecção ascendente’, normalmente atribuída a pior prognóstico. Neste caso, os dados experimentais também são um convite para ensaios clínicos randomizados que corroborem a aplicação prática destes achados.

O fato é que em nenhum dos 2 casos se observou um efeito ‘antibiótico’, mas um efeito facilitador da adaptação do organismo hospedeiro à presença do patógeno. Outros trabalhos publicados na área de parasitologia envolvendo o tratamento de animais de laboratório com medicamentos homeopáticos e isoterápicos corroboram essa interpretação [22-27]. Esses dados, em conjunto com os demais estudos recentes na área de pesquisa básica em homeopatia, mostram particularidades fenomenológicas

do tratamento homeopático que não são comparáveis aos fenômenos observados em ensaios farmacológicos clássicos, o que implica na necessidade de se observar tais particularidades na elaboração de um protocolo clínico. Dentre essas particularidades, a não linearidade, os efeitos sistêmicos coordenados e os prováveis mecanismos de regulação epigenética são os mais importantes, conforme demonstrado numa sequência de trabalhos desenvolvidos pelo grupo de Paolo Bellavite, na Universidade de Verona [28-34].

Dois medicamentos foram estudados nesta sequência: *Gelsemium sempervirens* e *Arnica montana*. Os estudos sobre *Gelsemium sempervirens* mostraram efeito tipo-ansiolítico em camundongos [29] de forma não linear, ou seja, sem relação direta entre potência e efeito. As alterações comportamentais, contudo, foram compatíveis com aquelas descritas na matéria médica homeopática. Dois anos depois, o mesmo grupo publicou um estudo realizado *in vitro*, com neurônios da linhagem SH-SY5Y, em que o tratamento das células com *Gelsemium sempervirens* modulou vários genes envolvidos em funções neuronais, desde a diluição 2c até a 30c [31].

Já os estudos conduzidos com *Arnica montana* em um ensaio clínico [32] mostraram maior efetividade em relação ao placebo, incluindo melhora de dores pós-traumáticas, edema e equimoses. Em paralelo, estudos *in vitro* utilizando macrófagos da linhagem THP-1 humana polarizados para M2 por meio de sensibilização com PMA e IL4 mostraram que o tratamento das células com *Arnica montana* foi capaz de modular a expressão de vários genes relacionados ao processo de modulação da inflamação crônica, como a CXCL1, CXCL2, IL8 e BMP2, os quais codificam receptores de quimiocinas e citocinas vasoativas [33]. Em outro ensaio, diluições entre 2c e 15c mostraram *upregulation* dos genes HSPG2, FBN2, FN1, todos moduladores da matriz extracelular e envolvidos no processo de cicatrização. Também se observou *downregulation* de alguns genes relacionados ao metabolismo aeróbico, sugerindo regulação da atividade oxidativa e, portanto, de provável dano tecidual *in vivo*. A migração celular também foi aumentada pelo tratamento com *Arnica montana* 2c [34]. Tais dados corroboram estudos prévios conduzidos *in vivo*, em que a ação da *Arnica montana* 6c sobre a dinâmica vascular na inflamação aguda foi dependente de variações individuais [35].

Recentemente, o grupo do professor Anisur Khuda Bukhsh, na Índia, também mostrou, em cultura de células tumorais de diferentes linhagens, que a atividade reguladora da expressão gênica por diferentes medicamentos homeopáticos se dava por mecanismos epigenéticos envolvendo metilação/desmetilação, bem como deflagração de mecanismos pró-apoptóticos e regulação da atividade telomerase [36,37].

Além do universo intracelular, as propriedades físico-químicas do solvente usado na preparação dos medicamentos altamente diluídos também são foco de estudos recentes. Desde 2010, quando se constatou pela primeira vez que preparações homeopáticas em altas potências apresentavam uma miríade de nanopartículas de natureza diversa em suspensão [38], rapidamente se cogitou a possibilidade do mecanismo de ação dos medicamentos homeopáticos estar associado à nanofarmacologia. Tais observações têm se repetido ao longo dos últimos anos, sobretudo em experimentos desenvolvidos na Índia [39-41].

Em paralelo, Demangeat, na França, reconhecia a presença de nanobolhas nas preparações submetidas à succussão [42], as quais também poderiam atuar como nanovetores intracelulares.

Recentemente, um estudo desenvolvido por Steven Cartwright [43,44] mostrou que preparações dinamizadas apresentam mudanças na atividade dipolo da água utilizada como veículo, corroborando a hipótese de ressonância elétrica entre o medicamento e a água intracelular. É possível que as nanopartículas também participem desse processo.

Contudo, ainda não se sabe quais desses fatores são realmente determinantes para que ocorram modulações de funções celulares de forma tão refinada, tampouco como a informação contida nos medicamentos são ‘decodificadas’ pelos sistemas vivos, tanto de forma sistêmica, quanto no plano epigenético.

Em suma, o fenômeno homeopático tem características próprias e bem definidas e que não se aplicam à racionalidade da farmacologia clássica (dose-dependente). Assim sendo, uma nova base racional foi proposta por Bastide e Lagache, nos anos 80 e 90, baseada nos conceitos fundamentais da biossemiótica [45]. Aplicar os achados experimentais recentes a esta base conceitual passa a ser um caminho possível para se compreender como o princípio de similitude poderia operar nos seres vivos de forma tão específica [46]. Mas este é um longo percurso que ainda precisamos percorrer.

## Referências

1. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005;366(9487):726-32.
2. Pakpoor J. Homeopathy is not an effective treatment for any health condition, report concludes. *BMJ*. 2015 350:h1478.
3. Frass M, Friehs H, Thallinger C, et al. Influence of adjunctive classical homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients - A pragmatic randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2016; 25:120-5.
4. Witt CM, Lüdtke R, Baur R, Willich SN. Homeopathic medical practice: long-term results of a cohort study with 3981 patients. *BMC Public Health*. 2005;5:115.
5. Mathie RT, Wassenhoven MV, Jacobs J, et al. Model validity and risk of bias in randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment. *Complement Ther Med*. 2016;25:120-5.
6. Vithoulkas G. Serious mistakes in meta-analysis of homeopathic research. *J Med Life*. 2017;10(1):47-9.
7. Mathie RT, Clausen J. Veterinary homeopathy: systematic review of medical conditions studied by randomised trials controlled by other than placebo. *BMC Vet Res*. 2015;11:236.
8. Mathie RT, Van Wassenhoven M, Jacobs J, et al. Model validity of randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment. *Homeopathy*. 2015;104(3):164-9.

9. Mathie RT, Frye J, Fisher P. Homeopathic Oscilloccoccinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD001957.
10. Mathie RT, Clausen J. Veterinary homeopathy: meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Homeopathy.* 2015;104(1):3-8.
11. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2014;3:142.
12. Bonamin LV, Endler PC. Animal models for studying homeopathy and high dilutions: conceptual critical review. *Homeopathy.* 2010;99(1):37-50.
13. Bonamin LV, Cardoso TN, de Carvalho AC, Amaral JG. The use of animal models in homeopathic research--a review of 2010-2014 PubMed indexed papers. *Homeopathy.* 2015;104(4):283-91.
14. Endler P, Thieves K, Reich C, et al. Repetitions of fundamental research models for homeopathically prepared dilutions beyond 10(-23): a bibliometric study. *Homeopathy.* 2010;99(1):25-36.
15. Endler PC, Bellavite P, Bonamin L, Jäger T, Mazon S. Replications of fundamental research models in ultra-high dilutions 1994 and 2015--update on a bibliometric study. *Homeopathy.* 2015;104(4):234-45.
16. Jäger T, Scherr C, Shah D, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with abiotically stressed plants. *Homeopathy.* 2011;100(4):275-87.
17. Chatfield K, Mathie RT, Bonamin LV, Oberbaum M, Fisher P. The publication in *Homeopathy* of studies involving animal experimentation. *Homeopathy.* 2016;105(3):211-6.
18. Santana FR, Dalboni LC, Nascimento KF, et al. High dilutions of antimony modulate cytokines production and macrophage - *Leishmania (L.) amazonensis* interaction *in vitro*. *Cytokine.* 2017;92: 33-47.
19. Rodrigues de Santana F, de Paula Coelho C, Cardoso TN, et al. Modulation of inflammation response to murine cutaneous Leishmaniasis by homeopathic medicines: *Antimonium crudum* 30ch. *Homeopathy.* 2014;103(4):264-74.
20. Rajan A, Bagai U, Chandel S. Effect of artesunate based combination therapy with homeopathic medicine china on liver and kidney of *Plasmodium berghei* infected mice. *J Parasit Dis.* 2013;37(1):62-7.
21. Coelho CP, Motta PD, Petrillo M, et al. Homeopathic medicine *Cantharis* modulates uropathogenic *E. coli* (UPEC)-induced cystitis in susceptible mice. *Cytokine.* 2017;92:103-9.
22. Ferraz FN, da Veiga FK, Aleixo DL, Spack Júnior M, de Araújo SM. Different treatment schemes and dynamizations of *Trypanosoma cruzi* biotherapies: what information do they transfer to the organism in infected mice? *Homeopathy.* 2016;105(4):327-37.
23. Sandri P, Aleixo DL, Sanchez Falkowski GJ, et al. *Trypanosoma cruzi*: biotherapy made from trypomastigote modulates the inflammatory response. *Homeopathy.* 2015;104(1):48-56.
24. Rodrigues de Santana F, Coelho Cde P, Cardoso TN, Laurenti MD, Perez Hurtado EC, Bonamin LV. Modulation of inflammation response to murine cutaneous

- Leishmaniosis by homeopathic medicines: thymulin 5cH. Homeopathy. 2014;103(4):275-84.
25. de Almeida LR, Campos MC, Herrera HM, Bonamin LV, da Fonseca AH. Effects of homeopathy in mice experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. Homeopathy. 2008;97(2):65-9.
26. Aleixo DL, Bonamin LV, Ferraz FN, Veiga FK, Araújo SM. Homeopathy in parasitic diseases. *Int J High Dilution Res* 2014; 13(46): 13-27.
27. Cajueiro AP, Goma EP, Dos Santos HA et al. Homeopathic medicines cause Th1 predominance and induce spleen and megakaryocytes changes in BALB/c mice infected with *Leishmania infantum*. *Cytokine*. 2017;95:97-101.
28. Bellavite P, Signorini A, Marzotto M, Moratti E, Bonafini C, Olioso D. Cell sensitivity, non-linearity and inverse effects. Homeopathy. 2015;104(2):139-60.
29. Bellavite P, Conforti A, Marzotto M, et al. Testing homeopathy in mouse emotional response models: pooled data analysis of two series of studies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:954374.
30. Olioso D, Marzotto M, Moratti E, Brizzi M, Bellavite P. Effects of *Gelsemium sempervirens* L. on pathway-focused gene expression profiling in neuronal cells. *J Ethnopharmacol*. 2014;153(2):535-9.
31. Marzotto M, Olioso D, Brizzi M, Tononi P, Cristofolletti M, Bellavite P. Extreme sensitivity of gene expression in human SH-SY5Y neurocytes to ultra-low doses of *Gelsemium sempervirens*. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:104.
32. Iannitti T, Morales-Medina JC, Bellavite P, Rottigni V, Palmieri B. Effectiveness and Safety of *Arnica montana* in post-surgical setting, pain and inflammation. *Am J Ther*. 2016;23(1):e184-97.
33. Olioso D, Marzotto M, Bonafini C, Brizzi M, Bellavite P. *Arnica montana* effects on gene expression in a human macrophage cell line. Evaluation by quantitative real-time PCR. Homeopathy. 2016;105(2):131-47.
34. Marzotto M, Bonafini C, Olioso D, et al. *Arnica montana* stimulates extracellular matrix gene expression in a macrophage cell line differentiated to wound-healing phenotype. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166340.
35. Kawakami AP, Sato C, Cardoso TN, Bonamin LV. Inflammatory process modulation by homeopathic *Arnica montana* 6CH: the role of individual variation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:917541.
37. Mondal J, Das J, Shah R, Khuda-Bukhsh AR. A homeopathic nosode, Hepatitis C 30 demonstrates anticancer effect against liver cancer cells in vitro by modulating telomerase and topoisomerase II activities as also by promoting apoptosis via intrinsic mitochondrial pathway. *J Integr Med*. 2016;14(3):209-18.
37. Saha SK, Roy S, Khuda-Bukhsh AR. Ultra-highly diluted plant extracts of *Hydrastis canadensis* and *Marsdenia condurango* induce epigenetic modifications and alter gene expression profiles in HeLa cells in vitro. *J Integr Med*. 2015;13(6):400-11.
38. Chikramane PS, Suresh AK, Bellare JR, et al. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: a nanoparticulate perspective. Homeopathy. 2010; 99:231-42.
39. Rajendran ES. Homeopathy a material science! Nanoparticle characterization of *Aurum metallicum* 6C, 30C, 200C, 1000C, 10000C, 50000C and 100000C. *Int J Current Res*. 2017;9(4), 48923-7.

40. Upadyhay RP, Nayak C. Homeopathy emerging as nanomedicine. *Int J High Dilution Res.* 2011;10(37):299-310.
41. Bhattacharyya SS, Das J, Das S, et al. Rapid green synthesis of silver nanoparticles from silver nitrate by a homeopathic mother tincture *Phytolacca decandra*. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2012;10(5): 546-54.
42. Demangeat JL. Gas nanobubbles and aqueous nanostructures: the crucial role of dynamization. *Homeopathy.* 2015; 104:101-15.
43. Cartwright SJ. Solvatochromic dyes detect the presence of homeopathic potencies. *Homeopathy.* 2016;105(1): 1-11.
44. Cartwright S.J. Interaction of homeopathic potencies with the water soluble solvatochromic dye bis-dimethylaminofuchsone. Part 1: pH studies. *Homeopathy.* 2017;106:37-46.
45. Waisse S, Bonamin LV. Explanatory models for homeopathy: from the vital force to the current paradigm. *Homeopathy.* 2016;105(3):280-285. doi: 10.1016/j.homp.2016.02.003.
46. Bonamin LV. Descobrindo como a homeopatia funciona. ISBN 9788592161309. Disponível em: [www.bioldilutions.com](http://www.bioldilutions.com)

## Efeito de ultradiluições homeopáticas em modelos *in vitro*: revisão da literatura

Silvia Waisse\*

### Resumo

**Introdução:** Existem questionamentos quanto aos efeitos das ultradiluições (UDs) homeopáticas por ultrapassarem o número de Avogadro. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos das UD em modelos *in vitro*. **Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática na base de dados PubMed de estudos sobre UD simples em modelos *in vitro* a partir de 2007. **Resultados:** 28 publicações cumpriram os critérios de inclusão/exclusão; 26 estudos demonstraram efeitos evidentes de UD simples em modelos *in vitro*, a maioria originada em países onde a homeopatia tem alto grau de institucionalização. **Conclusões:** Estudos *in vitro* demonstram inquestionavelmente a atividade biológica de UD acima do número de Avogadro, dando conta do efeito das mesmas na prática clínica. A maioria das pesquisas se origina em países onde a homeopatia é uma racionalidade médica oficialmente aceita, o que facilita o acesso a recursos de pesquisa.

### Palavras-chave

Homeopatia; Ultradiluições; Modelos *in vitro*; Revisão

## Effects of homeopathic high dilutions on *in vitro* models: literature review

### Abstract

**Background:** the effects of homeopathic high dilutions (HDs) are debated because they exceed Avogadro's number, **Aim:** to perform a literature review on the effects of HDs on *in vitro* models. **Methods:** a systematic search was performed in database PubMed for studies assessing simple HDs on *in vitro* models published from 2007 onwards. **Results:** 28 publications met the inclusion/exclusion criteria; 26 studies demonstrated patent effects of simple HDs on *in vitro* models; most such studies were conducted in countries where homeopathy attained a high level of institutionalization. **Conclusions:** *in vitro* models patently evidence biological activity of HDs above Avogadro's number and account for effects found in clinical practice. Most studies were conducted in countries where homeopathy is officially recognized, which facilitates the access to research.

### Keywords

Homeopathy; High dilutions; *In vitro* models; Review

\* Médica homeopata, Associação Paulista de Homeopatia (APH); PhD, professora do Programa de Estudos Pós Graduados em História da Ciência, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC - São Paulo); Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). E-mail: [dr.silvia.waisse@gmail.com](mailto:dr.silvia.waisse@gmail.com)

## Introdução

Como se sabe, a ação dos medicamentos homeopáticos é considerada implausível por parte da comunidade científica, pois os mesmos estão diluídos além do número de Avogadro ( $6 \times 10^{-23}$ ). Isto é, a possibilidade de localizar uma única molécula é praticamente nula e, por esse motivo, as ultradiluições (UDs) homeopáticas não poderiam, por princípio, ter qualquer atividade, tanto físico-química quanto biológica [1].

No entanto, toda uma série de experimentos (modelos experimentais) procurou dar explicação para os efeitos observados das UDs na prática clínica e no laboratório. Assim, por exemplo, foi desenvolvida a chamada “teoria quântica fraca”: a partir de um trabalho original de Atmanspacher e cols. [2], diversos estudos sugerem que os efeitos das UDs não envolvem interações locais (causais), mas uma espécie de interconexão modelada com base no fenômeno de entrelaçamento manifestado por partículas subatômicas com uma origem comum [3-7].

Já para outros autores, a ação das UDs deve ser entendida pela interação entre substância original e o seu solvente, hipotetizando que a informação da primeira é transferida ao último, que assim a carrega até o alvo biológico. De fato, diversas pesquisas demonstraram mudanças físicas mensuráveis nas UDs, incluindo termoluminescência [8], retardo da luminescência [9], dispersão dielétrica [10,11], fluorescência [12], transmissão de luz ultravioleta [13,14], propriedades magnéticas [15], impedância e outras propriedades elétricas [16-18], analogia com supercorrentes spin em superfluídos [19] e formação de nanodomínios aquosos [20]. Em particular, vale ressaltar os estudos de relaxamento em ressonância magnética protônica iniciados em 1985 [21] e as pesquisas de mais de 20 anos em eletromagnetismo [7]. Um estudo mais recente coletou evidências sobre a presença de nanoestruturas estáveis da água em UDs homeopáticas através de espectroscopia infravermelha transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia ultravioleta visível, microscopia de fluorescência e microscopia de força atômica [22].

No entanto, além dos modelos físico-químicos anteriormente citados, permanece a questão acerca da ação biológica das UDs. Nesse sentido, uma revisão sistemática da literatura sobre estudos *in vitro* foi publicada em 2007 [23]. Os estudos *in vitro* estão livres da complexidade e fatores de confusão próprios dos modelos *in vivo* e ensaios clínicos. Ao mesmo tempo, fornecem a base para a realização dos mesmos, assim como podem explicar seus mecanismos e os efeitos observados na prática clínica. No entanto, a revisão de Witt et al. [23] teve mais o intuito de avaliar a qualidade metodológica dos estudos do que analisar os efeitos dos mesmos. Assim, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão descritiva das publicações relatando efeitos de UDs simples *in vitro* no período de 2007 até a atualidade.

## Materiais e métodos

Foi realizada, em fevereiro de 2017, uma busca na base de dados PubMed de artigos publicados a partir de 2007 utilizando as palavras-chave “homeopathy” AND “*in vitro*” em qualquer língua. O termo “homeopatia” foi escolhido porque não há consenso na

literatura sobre o termo científico para denominar as ultradiluições (UDs) homeopáticas (por exemplo: dinamizações, potências, diluições seriadas e agitadas, infinitesimais, etc.). O limite temporal foi definido em função da existência de uma revisão prévia publicada em 2007.

Critérios de inclusão: publicações descrevendo pesquisa original sobre os efeitos de UDs simples, isto é, não representando formulações complexas, em modelos *in vitro*. Foram considerados trabalhos publicados “ahead of print” em revistas incluídas em PubMed.

Essa estratégia de busca foi escolhida para permitir a avaliação direta das publicações por leitores interessados, assim como assegurar a qualidade metodológica dos trabalhos através da indexação na base de dados PubMed. Portanto, não foram consideradas outras fontes de informação, como outras bases de dados, busca de referências citadas nos artigos selecionados, contato direto com autores, etc.

Os parâmetros analisados foram: 1) país de origem do estudo; 2) objetivo do estudo; 3) medicamento/s testado/s; 4) nível de UD; 5) modelo experimental; 6) efeitos das UDs comparados a controles (positivo/negativo).

## Resultados

Foram localizados 61 artigos, que foram submetidos a análise dos títulos e resumos. Foram excluídos 33 artigos, por não corresponderem aos critérios de inclusão. Acrescentando os trabalhos publicados “ahead of print”, 28 publicações foram incluídas na presente revisão. O resumo dos achados foi descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos achados de estudos *in vitro* com ultradiluições homeopáticas

Autor e ano	País	Objetivo	Medicamento	Diluição	Modelo experimental	Efeitos
Santana et al., 2017 [24]	Brasil	Mecanismo de ação anti-inflamatória	Antimonium crudum	30cH, 200cH	Co-cultura de macrófagos e <i>L. amazonensis</i>	POSITIVO Redução seguida de aumento do <i>spreading</i> dos macrófagos; aumento da percentagem de internalização de parasitas; potenciação da redução da produção de citocinas induzida pelo parasita
Lima et al., 2016a [25]	Brasil	Comparação de FSH em UD vs. FSH em dose ponderal	FSH	6cH	Desenvolvimento de folículos preantrais ovinos	POSITIVO Aumento do diâmetro folicular; aumento da taxa de supervivência folicular; maior taxa de ativação folicular no 1º dia de cultura
Lima et al., 2016b [26]	Brasil	Comparação de FSH em UD, dose ponderal e álcool 0,2%	FSH	6cH	Desenvolvimento, produção hormonal e expressão genética de folículos	POSITIVO Sobre a proliferação celular, álcool 0.2% teve maior efeito que FSH 6cH e este maior que FSH em dose



2015 [33]					HeLa e PBMC	proliferação e viabilidade das células cancerosas, sem citotoxicidade sobre PBMC normais; considerável apoptose das células cancerosas, com fragmentação do DNA, aumento da expressão das proteínas caspase 3 e Bax e redução de Bcl2, Apaf e da liberação de citocromo c. Efeito similar a cisplatina na sobrevida das células cancerosas
Marzotto et al., 2014 [34]	Itália	Regulação da expressão gênica	Gelsemium sempervirens	2c, 3c, 5c, 9c, 30c	Neuroblastoma humano SH-SY5Y	POSITIVO Alteração da expressão de 56 genes em teste de microarray
Olioso et al., 2014 [35]	Itália	Regulação da expressão gênica	Gelsemium sempervirens	2c	Neuroblastoma humano SH-SY5Y	POSITIVO Hipoexpressão da maioria dos genes num painel de neurotransmissores e reguladores humanos
Siqueira et al., 2013 [36]	Brasil	Efeito de nosódio de vírus influenza	Influenza A (A/Aichi/2/68 H3N2)	30d	Risco biológico; conteúdo viral; efeito sobre células MDCK e macrófagos murinos J774G8	POSITIVO Sem citotoxicidade; alterações morfológicas em MDCK; aumento da taxa de mitose de MDCK; alteração da atividade mitocondrial MDCK; diminuição da atividade PFK-1 em MDCK; aumento da produção de TNF- $\alpha$ por macrófagos
Huh et al., 2013 [37]	Coreia do Sul	Atividade anti-inflamatória	Rhus toxicodendron	4d, 30d, 30c, 200c	Cultura primária de condrócitos de camundongo	POSITIVO Aumento da expressão de mRNA de COX-2; exceto 200c, as demais UD's inibiram a expressão de colágeno tipo II, sugerindo desdiferenciação dos condrócitos; 30x aumentou a liberação de PgE2
Lima et al., 2013 [38]		Efeito de FSH em UD	FSH	6cH, 12cH, 30cH	Sobrevida, ativação e crescimento de folículos preantrais ovinos	POSITIVO Maior sobrevida e atividade folicular; maior crescimento de folículos e ovócitos por comparação a controles; manutenção da viabilidade e integridade ultraestrutural dos folículos depois de 7 dias de cultura
Mukerjee et al., 2013 [39]	Índia	Efeito anticanceroso	Thuja occidentalis	30cH	Dano DNA induzido por benzopireno sobre células pulmonares perfundidas de camundongo	POSITIVO Aumento da viabilidade celular; inibição do estresse induzido por benzopireno através de redução de EROs e HSP-90 e aumento de glutatona

Bishayee et al., 2013 [40]	Índia	Mecanismo de ação anticancerosa	Condurango	30cH	Modulação da acetilação/desacetilação de histonas em células de câncer cervical humano HeLa	POSITIVO Efeito citotóxico; diminuição da atividade HDAC2; diminuição da síntese de DNA e interrupção do ciclo celular na fase G1
Arora et al., 2013 [41]	Índia	Ação anticancerosa em células humanas	Sarsaparilla, Ruta graveolens, Phytolacca decandra	30cH, 200cH, 1000cH, 10000cH	Adenocarcinoma renal ACHN (Sars), carcinoma colorretal COLO-205 (Ruta), carcinoma mamário MCF-7 (Phyt)	POSITIVO Efeito citotóxico; redução da proliferação celular; indução de apoptose; sem efeito (Sars) sobre células MDCK não cancerosas
Preethi et al., 2012 [42]	Índia	Mecanismo de atividade anticancerosa	Ruta graveolens, Carcinosum, Hydrastis canadense, Thuja occidentalis	200c, 1000c	Linfoma ascite de Dalton	POSITIVO Indução de apoptose
Ive et al., 2012 [43]	África do Sul	Autorrecuperação de intoxicação	Arsenicum album	6cH, 30cH, 200cH	Linfócitos humanos MT4 intoxicados com trióxido de arsênico	POSITIVO Aumento da viabilidade celular; máximo efeito depois de 3 dias de tratamento com Ars 200cH
Oliveira et al., 2012 [44]	Brasil	Efeitos imunológicos	Mercurius solubilis	6cH, 12cH, 30cH	Macrófagos peritoneais de camundongo	POSITIVO Alterações morfológicas típicas do estágio ativado; aumento da secreção de IFN $\gamma$ e IL-4; aumento da produção NO e EROs
Das et al., 2012 [45]	Índia	Efeitos sobre expressão gênica	Arnica montana	30c	Escherichia coli submetida a radiação ultravioleta	POSITIVO Redução do dano do DNA e do estresse oxidativo; hiperexpressão de genes de reparação genética
De et al., 2012 [46]	Índia	Autorrecuperação de intoxicação	Arsenicum album	30c	Escherichia coli submetida a intoxicação por arsenito de sódio	POSITIVO Redução dos efeitos da intoxicação através de inibição da geração de EROs
Soto et al., 2011 [47]	Brasil	Efeito sobre viabilidade celular	Avena sativa, Pulsatilla nigricans isolados e em associação	6cH	Motilidade espermática, integridade da membrana plasmática e acrosómica, potencial de membrana mitocondrial em esperma suíno.	NEGATIVO
Frenkel et al., 2011 [48]	EUA	Efeito anticanceroso	Carcinosinum, Phytolacca decandra, Conium maculatum, Thuja occidentalis	Carc 30c, Con 3c, Phyt 200c, Thuj 30c	Adenocarcinoma mamário humano MCF-7 (E+ P+) e MDAMB-231 (E- P-)	POSITIVO Redução da viabilidade celular; interrupção do ciclo celular na fase G1. Atividade de Carc e Phyt equivalente à de 0.12 $\mu$ M de paclitaxel
Hofbauer et al. 2010	Áustria	Mecanismo de ação em gastrite e	Nux vomica, Calendula	10c, 12c	Células de carcinoma	POSITIVO Redução da expressão

[49]	úlcera gástrica	officinalis	gástrico humano KATO-III	genética do fator de crescimento epidérmico ligado a heparina induzida por <i>H. pylori</i> .	
Patil et al. 2009 [50]	Índia	Ação imunomoduladora	Rhus toxicodendron	6cH, 30cH, 200cH, 1000cH Função de PMN humanas Aumento da quimiotaxia; aumento dos processos oxidativos; ação fungicida intracelular contra <i>C. albicans</i>	POSITIVO
Sieglingsvli takis et al., 2009 [51]	Alema nha	Efeito fisiológico	Atropina	6d, 32d, 100d Contração de íleo isolado de rato	NEGATIVO

UD: ultradiluição; FSH: hormônio folículo estimulante; PMN: células polimorfonucleares; *C. albicans*: *Candida albicans*; EROs: espécies reativas de oxigênio; HSP-90: proteína de choque térmico 90; HDAC2: enzima desacetiladora de histonas 2; EUA: Estados Unidos de América; E+/E-: positivo/negativo para receptor estrogênico; P+/P-: positivo/negativo para receptor de progesterona; COX-2: enzima ciclooxygenase 2; PgE2: prostaglandina E2; PFK-1: enzima 6-fosfofructo-1-kinase; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; IFN $\gamma$ : interferon gama; IL: interleucina; NO: óxido nítrico; TM: tintura-mãe; PBMN: células mononucleares de sangue periférico; mRNA: RNA mensageiro; *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; T3: triiodotironina; *L. amazonensis*: *Leishmania (L.) amazonensis*.

## Discussão

A única revisão anterior da literatura sobre os efeitos de UD *in vitro* foi publicada por Witt et al. em 2007 [23]. Na mesma, definiram-se como efeitos *in vitro* aqueles induzidos por UD em sistemas moleculares ou celulares; a mesma definição foi adotada na presente revisão. No entanto, os objetivos de ambas as revisões são diferentes: Witt et al. visaram analisar a qualidade dos estudos através de uma pontuação, enquanto que no presente trabalho visamos estabelecer se as UD induzem efeitos evidentes em modelos *in vitro*, por terem os resultados maior objetividade, menor complexidade por comparação a modelos *in vivo* e ensaios clínicos, e reiterarem os efeitos constatados na prática clínica e no laboratório.

Na presente revisão, foram incorporados 28 estudos que cumpriram os critérios de inclusão, com uma média equivalente a 2,8 estudos/ano. A revisão anterior de Witt et al. localizou 67 experimentos, dos quais 46 foram publicados em revistas com revisão por pares, entre 1932 e 2005, com uma média equivalente a 0,63 artigos/ano [23]. Nesse sentido, pode-se inferir que a taxa de publicação aumentou notavelmente na última década, paralela à maior institucionalização da homeopatia em diversos países do mundo. Além disso, 19 estudos com UD acima do número de Avogadro publicados no período de 2010 a 2015 tratavam-se de experimentos replicados [52-53].

A imensa maioria dos estudos analisados (n= 20; 71,4%) foi produzida em 2 únicos países, Brasil (n= 9; 32,1%) e Índia (n= 11; 39,3%); outros trabalhos foram desenvolvidos na Coreia do Sul (n= 2), Itália (n= 2), África do Sul, EUA, Áustria e Alemanha (n= 1, respectivamente). O predomínio do Brasil e da Índia foi previamente identificado [54]. Como motivo, pode-se invocar o avançado grau de institucionalização da homeopatia nesses países, onde essa abordagem é considerada uma racionalidade médica oficial, implantada no sistema de saúde público e coberta

pelo setor suplementar. Além disso, a homeopatia – tanto clínica quanto farmacêutica – é ensinada nas universidades, com o que o acesso a recursos de pesquisa é facilitado.

Os sistemas testados apresentam alta heterogeneidade, semelhante aos parâmetros avaliados. Nesse sentido, os resultados da presente revisão vão ao encontro dos relatados por Witt et al. [23]. Pode-se constatar que os trabalhos analisados representam momentos de trabalhos de pesquisa de longa extensão, alguns iniciados na década de 1990.

Destacam-se, nesse contexto, os trabalhos sobre metamorfose de girinos do grupo de Guedes, realizados na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, assim como por um grupo multicêntrico na Europa, liderado por Endler, do Interuniversity College for Health and Development, de Graz, Áustria. A metamorfose dos girinos é um processo altamente complexo, extremamente sensível aos hormônios tireoideos. Nesse contexto, a reabsorção da cauda dos girinos é foco de grande atenção entre os pesquisadores como sistema experimental para o estudo da morte celular [55]. Ao longo de mais de 25 anos, iniciado em 1991, Endler et al. realizaram inúmeros experimentos multicêntricos, com diversas variações dos parâmetros básicos, para provar a hipótese de que informação não molecular das ultradiluições é transmitida em sistemas biológicos [56]. Além de demonstrar que a tiroxina (T4) em UD (30d) desacelera a metamorfose de *Rana temporaria*, conseguiram estabelecer, com sucesso, um modelo experimental altamente reproduzível [53,57]. O grupo de Guedes confirmou esses achados numa outra espécie de anfíbio, *Rana catesbeiana* e, adicionalmente, demonstrou que a triiodotironina (T3) em UD modifica o efeito da T3 em doses farmacológicas sobre a apoptose [31, 58-60].

No conjunto, ressaltam os estudos sobre o efeito e mecanismos de ação das UD s no câncer (n= 8; 28,6%), a partir dos trabalhos realizados há mais de 35 anos pelo grupo de Khuda-Bukhsh, da Índia [61]. Khuda-Bukhsh foi chefe do Departamento de Zoologia da Universidade de Kalyani (Índia) e, atualmente, é professor emérito na mesma universidade, contando com 118 estudos publicados em periódicos indexados. Nesse contexto, também deve destacar-se o trabalho de Frenkel et al. [48], realizado no prestigioso MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, EUA. Igualmente, merece salientar-se o fato de que a atividade das UD s foi equivalente àquela de quimioterápicos consagrados, como cisplatina e paclitaxel [33, 48].

Foram testadas diluições variadas, nas escalas decimal e centesimal, ultrapassando o número de Avogadro ( $6 \times 10^{-23}$ ) na ampla maioria dos estudos. A UD mais frequentemente utilizada foi a 30cH ( $10^{-60}$ ) (n=18), seguida pela 6cH ( $10^{-12}$ ) e 200c ( $10^{-400}$ ), com 9 trabalhos cada.

Dada a recente identificação de nanopartículas (NPs) nas UD s [62, 63], um dos estudos pesquisou a estrutura nanoparticulada das UD s, identificando diferenças entre a estrutura da tintura-mãe e da diluição 6cH, a última apresentando NPs na ordem dos 20 nm de diâmetro [27]. Curiosamente, um trabalho detectou traços fenólicos e de flavonoides da planta estudada, inclusive no nível das UD s [32].

Na revisão de Witt et al. [23], 76% dos artigos relataram resultados positivos. No entanto, na presente revisão, apenas 7,14% (2/28) dos estudos relataram ausência de efeitos das UD s testadas. Um deles [47] procurou estabelecer o mecanismo da ação benéfica dos medicamentos homeopáticos *Avena sativa* e *Pulsatilla nigricans* no

aumento da fecundidade humana e animal [64, 65]. Os resultados do estudo indicaram que esse efeito não poderia ser atribuído à ação sobre a viabilidade dos espermatozoides.

O outro estudo [51] se inscreve numa linha de pesquisa iniciada na década de 1990 sobre os efeitos de UD em modelos fisiológicos bem estabelecidos, no caso, dos transmissores envolvidos no sistema parassimpático. Em 1997, Cristea et al. [66] demonstraram a ação de UD de *Belladonna* - medicamento homeopático preparado a partir de *Atropa belladonna* L., que tem atropina como alcaloide principal – na contração de duodeno isolado de rato, com 3 replicações, 2 delas em teses de doutorado defendidas na Universidade de Leipzig, Alemanha [67-69]. Mais recentemente, Nieber et al. [70] testaram atropina e *Belladonna* 100d ( $10^{-100}$ ) em íleo isolado de rato; ambas as UD reduziram a amplitude das contrações. Igualmente, Alecu et al. [71], da Universidade de Cluj-Napoca, Romênia, testaram a possível ação de *Belladonna* 7cH ( $10^{-14}$ ) como antagonista do bloqueio do receptor muscarínico induzido por pilocarpina. Os resultados evidenciaram que a administração de *Belladonna* 7cH, depois da atropina e antes da pilocarpina, restabeleceu a hipersecreção de saliva em ratos ( $p < 0,0001$ ). Diferentemente dos outros estudos, Siegling-Vlatikis et al. [51] não detectaram efeito de atropina 6d, 32d ou 100d na contração induzida por acetilcolina do íleo isolado de rato.

Por outro lado, diversas ações celulares e subcelulares foram demonstradas, reiterando os achados na prática clínica e em modelos animais *in vivo*. Assim, nos trabalhos de Lima et al., da Universidade Estadual do Ceará, foi evidenciado que o hormônio folículo estimulante (FSH) na diluição 6cH ( $10^{-12}$ ) aumenta a viabilidade, taxa de supervivência, taxa inicial de ativação e produção hormonal de folículos preantrais ovinos [25,26,38].

Diversos estudos relataram redução da viabilidade celular de células neoplásicas, com inibição da proliferação celular, interrupção do ciclo celular, produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), despolarização da membrana mitocondrial, dano do DNA, promoção da apoptose e interferência no mecanismo de acetilação/desacetilação do DNA [27,28,33,39-42,48].

Igualmente, foi evidenciada a atividade de UD na modulação da expressão gênica e proteica. Em relação a mecanismos anti-inflamatórios, foi demonstrado aumento da expressão do RNA mensageiro (mRNA) da enzima ciclooxygenase (COX)-2, com incremento na produção de prostaglandina (Pg) E2 [29, 37]. Numa ampla série de estudos [35,72-75], o grupo de Bellavite et al., da Universidade de Verona, Itália, vem abordando a ação ansiolítica do medicamento homeopático *Gelsemium sempervirens*, eventualmente demonstrando através de técnicas sofisticadas, como análise de *microarrays*, que essa ação é devida à modulação de diversos genes envolvidos no mecanismo da ansiedade [35,76].

De fato, o já mencionado Khuda-Bukhsh sugeriu, em 1997, que as UD agem mediante a regulação da expressão gênica [77]. Essa hipótese foi testada em dezenas de experimentos, envolvendo uma multiplicidade de modelos, até que em 2013 foi demonstrado, novamente através de análise de *microarrays*, que o efeito de *Condurango* 30cH e *Hydrastis canadensis* 30cH sobre o perfil de expressão gênica de células HeLa foi significativamente diferente do placebo em relação a mais de 100 genes [78].

Em outro exemplo de linha de pesquisa em modelos biológicos *in vitro*, merece destaque o trabalho pioneiro de Passeti et al. [30], demonstrando que o uso de UD homeopáticas (*Belladonna*) e isopáticas (a própria bactéria diluída e agitada) aumentam a sensibilidade de *Staphilococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) ao antibiótico oxacilina. Esse grupo já tinha demonstrado que esses mesmos medicamentos, nas UD 12cH e 30cH inibiram significativamente o crescimento *in vitro* de *Streptococcus pyogenes*, enquanto *Arnica montana* 30cH estimulou esse crescimento [79]. Vale ressaltar a relevância deste achado na atualidade, quando a existência de bactérias multirresistentes faz sentir seu impacto na prática clínica.

Ainda no campo das moléstias infecciosas, Holandino et al. [80], da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), vem testando um nosódio do vírus da influenza, que demonstrou efeito protetor na prática clínica e que pode ser explicado pelo efeito do medicamento em diversas etapas da resposta anti-infecciosa, incluindo ativação dos macrófagos. No caso dos macrófagos, o estudo de Oliveira et al. [81] demonstrou que o medicamento *Mercurius solubilis* induz alterações morfológicas típicas do estágio ativado; aumento da secreção de interferon (IFN) $\gamma$  e interleucina (IL)-4; aumento da produção de óxido nítrico (NO) e EROs. Ainda nessa área, Bonamin et al. [82], da Universidade Paulista (UNIP), têm procurado explicar como o medicamento *Antimonium crudum* exerce seu anteriormente demonstrado efeito anti-inflamatório e imunomodulador *in vivo* (redução da migração de monócitos ao sítio de infecção e aumento da população de linfócitos B no linfonodo local). Os resultados evidenciaram que o medicamento aumenta o *spreading* e a internalização do parasita nos macrófagos, mas não tem efeito sobre a digestão intracelular do mesmo, não apresentando efeito parasiticida. Contudo, a produção de quimiocinas (CCL2) capazes de atrair monócitos localmente é inibida pelo tratamento. O resultado é a interrupção do ciclo do parasita no próprio tecido hospedeiro. Este exemplo mostra como uma informação obtida de pesquisa básica realizada *in vitro* pode auxiliar o clínico a encontrar protocolos de tratamento adequados, sobretudo na utilização do gênio epidêmico homeopático para o tratamento populacional, face ao conhecimento revelado sobre o modo de ação do medicamento na relação parasita-hospedeiro. Da mesma forma, quanto aos efeitos sobre os leucócitos, Patil et al. [83] demonstraram aumento da quimiotaxia, aumento dos processos oxidativos e da ação fungicida intracelular contra *Candida albicans* com o uso do medicamento *Rhus toxicodendron*, reconhecido pelo seu efeito anti-inflamatório.

## Conclusões

Estudos *in vitro* demonstram, inquestionavelmente, a atividade biológica de UD acima do número de Avogadro, dando conta do efeito das mesmas na prática clínica. A maioria das pesquisas se origina em países onde a homeopatia é uma racionalidade médica oficialmente reconhecida, o que facilita o acesso a recursos de pesquisa. Contudo, o conhecimento gerado no nível celular permite desvendar os mecanismos de regulação celular deflagrados pelo tratamento homeopático e a aplicação deste conhecimento pode ajudar a aprimorar protocolos clínicos, bem como compreender suas limitações.

## Referências

1. Rutten L, Mathie RT, Fisher P, Goossens M, van Wassenhoven M. Plausibility and evidence: the case of homeopathy. *Med Health Care Philos.* 2013;16(3):525-32.
2. Atmanspacher H, Roemer H, Walach H. Weak quantum theory: complementarity and entanglement in physics and beyond. *Foundations of Physics.* 2002;32:379-406.
3. Walach H. Magic of signs: a non-local interpretation of homeopathy. *Br Hom J.* 2000;89:127-40.
4. Milgrom L. Toward topological descriptions of the therapeutic process. *J Altern Complement Med.* 2010;16(12):1329-41.
5. Milgrom L. Toward topological descriptions of the therapeutic process: part 2. Practitioner and patient perspective of the "journey to cure". *J Altern Complement Med.* 2012;18:187-99.
6. Milgrom L. Toward topological descriptions of the therapeutic process: part 3. Two new metaphors based on quantum superposition, wave function, "collapse," and conic sections. *J Altern Complement Med.* 2014;20(6):452-60.
7. Weingärtner O. The nature of the active ingredient in ultramolecular dilutions. *Homeopathy.* 2007;96(3):220-6.
8. Rey L. Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride. *Physica A.* 2003;323:67-74.
9. Lenger K, Baipai RP, Drexel M. Delayed luminescence of high homeopathic potencies on sugar globuli. *Homeopathy.* 2008;97(3):134-40.
10. Mahata CR. Dielectric dispersion studies of some potentised homeopathic medicines reveal structured vehicle. *Homeopathy.* 2013;102(40): 262-7.
11. Maity T, Ghosh D, Mahat CR. Effect of dielectric dispersion on potentised homeopathic medicines. *Homeopathy.* 2010; 99(2): 99-103.
12. Sharma A, Purkait B. Identification of medicinally active ingredient in ultradiluted *Digitalis purpurea*: fluorescence spectroscopic and cyclic-voltammetric study. *J Anal Methods Chem.* 2012;2012:109058.
13. Marschollek B, Nelle M, Wolf M, Baumgartner S, Heusser P, Wolf U. Effects of exposure to physical factors on homeopathic preparations as determined by ultraviolet light spectroscopy. *ScientificWorldJournal.* 2010;10: 49-61.
14. Wolf U, Wolf M, Heusser P, Thurmeyen A, Baumgartner S. Homeopathic preparations of quartz, sulfur and copper sulfate assessed by UV-spectroscopy. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:692798.
15. Botha I, Ross AH. A nuclear magnetic resonance spectroscopy comparison of 3C trituration derived and 4C trituration derived remedies. *Homeopathy* 2008; 97(4): 196-201.
16. Assumpção R. Electrical impedance and HV plasma images of high dilutions of sodium chloride. *Homeopathy.* 2008;97(3):129-33.
17. Smith CW. The electrical properties of high dilutions. *Homeopathy* 2008; 97(3): 11-112.
18. Holandino C, Harduim R, de Veiga VF, Garcia S, Zacharias CR. Modeling physical-chemical properties of high dilutions: an electrical conductivity study. *Int J of High Dilution Res.* 2008;7(25):165-73.
19. Boldyreva LB. An analogy between effects of ultra-low doses of biologically active substances on biological objects and properties of spin supercurrents in superfluid 3He-B. *Homeopathy.* 2011;10 (3) 187193.
20. Czerlinski GH, Ypma T. Domains of water molecules provide mechanisms of potentization in homeopathy. *Water.* 2010;2:1-14.

21. Demangeat J-L. Nanosized solvent superstructures in ultramolecular aqueous dilutions: twenty years' research using proton NMR relaxation. *Homeopathy*. 2013;102:87-105.
22. Elia V, Ausanio G, Gentile F, Germano R, Napoli E, Niccoli M. Experimental evidence of stable water nanostructures in extremely dilute solutions, at standard pressure and temperature. *Homeopathy*. 2014;103(1):44-50.
23. Witt CM, Bluth M, Albrecht H, Weißhuhn TER, Baumgartner S, Willich SN. The in vitro evidence for an effect of high homeopathic potencies: a systematic review of the literature. *Compl Ther Med*. 2007;15:128-38.
24. Santana FR, Dalboni LC, Nascimento KF, et al. High dilutions of antimony modulate cytokines production andmacrophage – *Leishmania* (L.) *amazonensis* interaction in vitro. *Cytokine*. 2017;92:33-47.
25. Lima LF, Rocha RMP, Alves AMCV, et al. Comparison between the additive effects of diluted (rFSH) and diluted/dynamized (FSH 6 cH) recombinant follicle-stimulating hormone on the in vitro culture of ovine preantral follicles enclosed in ovarian tissue. *Compl Ther Med*. 2016;25:39-44.
26. Lima LF, Rocha RMP, Duarte ABG, et al. Unexpected effect of the vehicle (grain ethanol) of homeopathic FSH on the in vitro survival and development of isolated ovine preantral follicles. *Microsc Res Tech*. 2017;80: 406-18.
27. Wani K, Shah N, Prabhune A, Jachav A, Ranjekar P, Kaul-Ghanekar R. Evaluating the anticancer activity and nanoparticulate nature of homeopathic preparations of *Terminalia chebula*. *Homeopathy*. 2016;105:318-26.
28. Mondal J, Samadder A, Khuda-Bukhsh AR. Psorinum 6x triggers apoptosis signals in human lung cancer cells. *J Integr Med*. 2016;14(2):143-53.
29. Lee KJ, Yeo MG. Homeopathic *Rhus toxicodendron* has dual effects on the inflammatory response in the mouse preosteoblastic cell line MC3T3-e1. *Homeopathy*. 2016;105:42-47.
30. Passetti TA, Bissoli LR, Macedo AP, Libame RB, Diniz S, Waisse S. Action of antibiotic oxacillin on in vitro growth of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) previously treated with homeopathic medicines. *Homeopathy*. 2017;106(1):27-31.
31. Guedes JRP, Carrasco S, Ferreira C et al. A morphometric and molecular study of the apoptosis observed on tadpoles' tail explants under the exposition of triiodothyronine in different homeopathic dilutions. *Homeopathy*. 2016;105:250-56.
32. Tupe RS, Kulkarni A, Adeshara K, Shaikh S, Shah N, Jadhav A. *Syzygium jambolanum* and *Cephalandra indica* homeopathic preparations inhibit album glycation and protect erythrocytes: an in vitro study. *Homeopathy*. 2015;104:197-204.
33. Samadder A, Das S, Das J, Paul A, Boujedaini N, Khuda-Bukhsh AR. The potentized homeopathic drug *Lycopodium clavatum* (5C and 15C) has anti-cancer effect on HeLa cells in vitro. *J Acupunct Meridian Stud*. 2013;6(4):180-7.
34. Marzotto M, Olioso D, Brizzi M et al. Extreme sensitivity of gene expression in human SH-SY5Y neurocytes to ultra-low doses of *Gelsemium sempervirens*. *BMC Compl Alt Med*. 2014;14:104.
35. Olioso D, Marzotto M, Moratti E, Brizzi M, Bellavite P. Effects of *Gelsemium sempervirens* L. on pathway-focused gene expression profiling in neuronal cells. *J Ethnopharmacol*. 2014;153(2):535-9.
36. Siqueira CM, Costa B, Amorim AM et al. H3N2 homeopathic influenza virus solution modifies cellular and biochemical aspects of MDCK and J774G8 cell lines. *Homeopathy*. 2013;102:31-40.
37. Huh YH, Kim MJ, Yeo MG. Homeopathic *Rhus toxicodendron* treatment increased the expression of cyclooxygenase-2 in primary cultured mouse chondrocytes. *Homeopathy*. 2013;102:248-53.

38. Lima LF, Rocha RMP, Alves AMCV et al. Dynamized follicle-stimulating hormone affects the development of ovine preantral follicles cultured in vitro. *Homeopathy*. 2013;102:41-8.
39. Mukherjee A, Boujedaini N, Kuda-Bukhsh AR. Homeopathic *Thuja* 30C ameliorates benzo(a)pyrene induced DNA damage, stress and viability of perfused lung cells of mice in vitro. *J Integr Med*. 2013;11(6):397-404.
40. Bishayee K, Sikdar S, Khuda-Bukhsh AR. Evidence of epigenetic modification in cell-cycle arrest caused by the use of ultra-highly diluted *Gonobolus condurango* extract. *J Pharmacopunct*. 2013;16(4):7-13.
41. Arora S, Aggarwal A, Singla P, Jyoti S, Tandon S. Anti-proliferative effects of homeopathic medicines on human kidney, colon and breast cancer cells. *Homeopathy*. 2013;102:274-82.
42. Preethi K, Ellanghiyil S, Kuttan G, Kuttan R. Induction of apoptosis of tumor cells by some potentiated homeopathic drugs: implications on mechanism of action. *Integr Cancer Ther*. 2012;11(2):172-82.
43. Ive EC, Couchman IMS, Reddy L. Therapeutic effect of *Arsenicum album* on leukocytes. *Int J Mol Sci*. 2012;13:3979-87.
44. Oliveira SM, Oliveira CC, Abud APR, et al. *Mercurius solubilis*: actions on macrophages. *Homeopathy*. 2011;100:228-36.
45. Das S, Saha SK, De A, Das D, Khuda-Bukhsh AR. Potential of the homeopathic remedy, *Arnica montana* 30C, to reduce DNA damage in *Escherichia coli* exposed to ultraviolet irradiation through up-regulation of nucleotide excision repair genes. *JCIM*. 2012;10(3):337-46.
46. De A, Das D, Dutta S, Chakraborty D, Boujedaini N, Khuda-Bukhsh AR. Potentized homeopathic drug *Arsenicum album* 30C inhibits intracellular reactive oxygen species generation and up-regulates expression of arsenic resistance gene in arsenine-exposed bacteria *Escherichia coli*. *JCIM*. 2012;10(2): 201-27.
47. Soto FRM, Vuaden ER, Coelho CP, et al. Effects of the utilization of homeopathic elements in commercial diluent on swine sperm viability. *In Vitro Cell Dev Biol – Animal*. 2011;47:205-209.
48. Frenkel M, Mishra BM, Sen S, et al. Cytotoxic effects of ultra-diluted remedies on breast cancer cells. *Int J Oncol*. 2010;16:395-403.
49. Hofbauer R, Pasching E, Moser D, Frass M. Heparin-binding epidermal growth factor expression in KATO-III cells after *Helicobacter pilori* stimulation under the influence of *strychnos Nux vomica* and *Calendula officinalis*. *Homeopathy*. 2010;99(3): 177-82.
50. Patil CR, Salunkhe PS, Gaushal MH, Gadekar AR, Agrawal AM, Surana SJ. Immunomodulatory activity of *Toxicodendron pubescens* in experimental models. *Homeopathy*. 2009;98:154-9.
51. Stieglitz-Vlitalis C, Martens H, Lüdtke R. In vitro examination of potentized atropine sulfate dilutions on the contractility of the isolated rat ileum. *J Altern Complement Med*. 2009;15(10):1121-6.
52. Endler PC, Thieves K, Reich C, et al. Repetitions of fundamental research models for homeopathically prepared dilutions beyond  $10^{-23}$ : a bibliometric study. *Homeopathy*. 2010;99(1): 25-36.
53. Endler PC, Bellavite P, Bonamin L, Jäger T, Mazon S. Replications of fundamental research models in ultra high dilutions 1994 and 2015: update on a bibliometric study. *Homeopathy*. 2015;104(4): 234-45.
54. Poitevin B. Survey of immuno-allergological ultra high dilution research. *Homeopathy*. 2015;104:269-76.

55. Yaoita Y, Nakajima K. Induction of apoptosis and CPP32 expression by thyroid hormone in a myoblastic cell line derived from tadpole tail. *J Biol Chem.* 1997;272: 5122-7.
56. Endler PC, Pongratz W, Van Wijk R, Kastberger G, Haidvogl M. Effects of highly diluted succussed thyroxine on metamorphosis of highland frogs. *Berlin J Res Hom.* 1991;1(3):151-60.
57. Harrer B. Independent replication experiments on a model with extremely diluted thyroxine and highland amphibians. *Homeopathy.* 2013;102(1):25-30.
58. Guedes JRP, Capelozzi VL, Guimarães HMB, Ferreira CM, Saldiva PHN. Homeopathically prepared dilution of *Rana catesbeiana* thyroid glands modifies its rate of metamorphosis. *Homeopathy.* 2004;93(3):132-7.
59. Guedes JRP, Carrasco S, Ferreira CM, et al. Triiodothyronine diluted according to homeopathic techniques modifies the programmed cell death of tadpole tails explants. *Int J High Dilution Res* 2010;19: 91-3.
60. Guedes JRP, Carrasco S, Ferreira CM, et al. Ultra high dilution of triiodothyronine modifies cellular apoptosis in *Rana catesbeiana* tadpole tail in vitro. *Homeopathy.* 2011;100: 220-7.
61. IPRH – Iniciative to Promote Research in Homeopathy. Research Updates – Homeopathy. 2016;5(4):26-34. Disponível em: <http://researchinhomeopathy.org/wp-content/uploads/2017/01/RUH-vol-5-issue-4.pdf>.
62. Chikramane PS, Suresh AK, Bellare JR, Kane SG. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: a nanoparticulate perspective. *Homeopathy.* 2010;99:231-42.
63. Upadyhay RP, Nayak C. Homeopathy emerging as nanomedicine. *Int J High Dilution Res.* 2011;10(37):299-310.
64. Gerhar I, Wallis E. Individualized homeopathic therapy for male infertility. *Homeopathy.* 2002;91:133-44.
65. Lobreiro J. Homeopathic treatment for infertility in a prize Nelore bull. *Homeopathy.* 2007;96:49-51.
66. Cristea A, Nicula S, Darie V. Pharmacodynamic effects of very high dilutions of belladonna on the isolated rat duodenum. In Bastide M, ed. *Signals and Images.* Dordrecht: Kluwer Academic Publisgers, p. 161-170.
67. Schmidt F, Süss WG, Nieber K. In-vitro Testung von homöopathischen Verdünnungen. *Biol Med.* 2004;1:32-37.
68. Radau H. Material wissenschaftliche Untersuchungen der pharmazeutischen Hilfsstoffen und ihre Bedeutung für die Herstellung homöopathischer Arzneimittel. Doctoral dissertation, Fakultät für Biowissenschaft, Pharmazie und Pharmacologie, Universität Leipzig, 2004.
69. Michael S. Untersuchungen zur Wirkung von homöopathischer Arzneimittel. Doctoral thesis, Institut für Pharmacie, Universität Leipzig, 2004.
70. Nieber K, Süß W, Michael S. In-vitro-Untersuchungen zum Nachweis der Wirkung von homöopathischen Verdünnungen. *AHZ.* 2005;250: 39.
71. Alecu A, Alecu M, Brezeanu R, Marcus G, Cojocaru A. Designs for research of high dilutions in animal models: an update. *Int J High Dilution Res.* 2010;9(30):5-15.
72. Magnani P, Conforti A, Zanolini E, Marzotto M, Bellavite P. Dose-effect study of *Gelsemium sempervirens* in high dilutions on anxiety-related responses in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;210(4):533-45.
73. Bellavite P, Conforti A, Marzotto M, et al. Testing homeopathy in mouse emotional response models: pooled data analysis of two series of studies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:954374.
74. Bellavite P. *Gelsemium sempervirens* and animal behavioral models. *Front Neurol.* 2011;2:56.

75. Bellavite P, Magnani P, Zanolin E, Conforti A. Homeopathic doses of *Gelsemium sempervirens* improve the behavior of mice in response to novel environments. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:362517.
76. Marzotto M, Olioso D, Bellavite P. Gene expression and highly diluted molecules. *Front Pharmacol.* 2014;12(5): 237.
77. Khuda-Bukhsh AR. Potentized homeopathic drugs act through regulation of gene expression: a hypothesis to explain their mechanism and pathways of action in vivo. *Comp Ther Med.* 1997;5:43-6.
78. Saha SK, Roy S, Khuda-Bukhsh AR. Evidence in support of gene regulatory hypothesis: gene expression profiling manifests homeopathy effect as more than placebo. *Int J High Dilution Res.* 2013;12(45):162-7.
79. Passetti T, Manzoni AJ, Ambrozino LGP, et al. Ação dos medicamentos homeopáticos *Arnica montana*, *Gelsemium sempervirens*, *Belladonna*, *Mercurius solubilis* e nosódio sobre o crescimento in vitro da bactéria *Streptococcus pyogenes*. *Rev Homeop.* 2014;77(1/2):1-9.
80. Siqueira CM, Costa B, Amorim AM, et al. H3N2 homeopathic influenza virus solution modifies cellular and biochemical aspects of MDCK and J774G8 cell lines. *Homeopathy.* 2013;102:31-40.
81. Oliveira SM, Oliveira CC, Abud APR, et al. *Mercurius solubilis*: actions on macrophages. *Homeopathy.* 2011;100:228-36.
82. Santana FR, Dalboni LC, Nascimento KF, et al. High dilutions of antimony modulate cytokines production and macrophage – *Leishmania (L.) amazonensis* interaction in vitro. *Cytokine.* 2017;92:33-47.
83. Patil CR, Salunkhe PS, Gaushal MH, Gadekar AR, Agrawal AM, Surana SJ. Immunomodulatory activity of *Toxicodendron pubescens* in experimental models. *Homeopathy.* 2009;98:154-9.

## Efeito de ultradiluições homeopáticas em plantas: revisão da literatura

Marcus Zulian Teixeira<sup>1</sup>; Solange M.T.P.G. Carneiro<sup>2</sup>

### Resumo

**Introdução:** Dentre as premissas não convencionais do modelo homeopático, o emprego de doses ultradiluídas de medicamentos desperta questionamentos e ceticismo na classe científica, acostumada ao paradigma dose-dependente da farmacologia clássica. Para evidenciar o efeito das ultradiluições homeopáticas em seres vivos, pesquisas são realizadas em diversos modelos experimentais (*in vitro*, em plantas e em animais). **Objetivo:** Descrever os estudos de melhor qualidade metodológica que confirmaram o efeito positivo das ultradiluições homeopáticas em plantas. **Métodos:** Utilizando como fontes de referência as revisões sobre o tema publicadas até 2015, atualizamos os dados adicionando estudos recentes citados na base de dados PubMed. **Resultados:** Dentre 167 estudos experimentais analisados nas principais revisões, 48 atingiram os critérios mínimos de qualidade metodológica e 29 identificaram os efeitos específicos das ultradiluições homeopáticas em plantas, empregando controles adequados. **Conclusões:** Apesar da qualidade metodológica insatisfatória da maioria dos experimentos, estudos com controle negativo sistemático e reproduzibilidade reportaram efeitos significativos e incontestáveis das ultradiluições homeopáticas em plantas.

### Palavras-chave

Homeopatia; Ultradiluições; Agricultura; Plantas; Modelos fitopatológicos; Revisão

## Effects of homeopathic high dilutions on plants: literature review

### Abstract

**Introduction:** Among the non-conventional grounds of homeopathy, the use of medicines in high dilutions is a cause for objections and skepticism among the scientific community, trained within the dose-dependency paradigm of classic pharmacology. Research aiming at evidencing the effects of homeopathic high dilutions has resource to several experimental models (*in vitro*, in plants and in animals). **Aim:** To describe the results of studies with high methodological quality that demonstrated positive effects of homeopathic high dilutions on plants. **Methods:** Taking reviews published until 2015 as reference source, we updated the information through the addition of data in recent studies included in database PubMed. **Results:** From 167 experimental studies analyzed in the main reviews, 48 met the minimum criteria of methodological quality, from which 29 detected specific effects of homeopathic high dilutions on plants through comparison with adequate controls. **Conclusions:** Despite the substandard methodological quality of most experiments, studies with systematic use of negative controls and reproducibility demonstrated significant undeniable effects of homeopathic high dilutions on plants.

<sup>1</sup> Engenheiro agrônomo (ESALQ-USP). Médico homeópata, PhD, coordenador e pesquisador da disciplina optativa Fundamentos da Homeopatia (MCM0773) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). <sup>2</sup> Engenheira agrônoma (ESALQ-USP), PhD, pesquisadora da Área de Proteção de Plantas do Instituto Agronômico do Paraná (IAPAR). [✉ solange\\_carneiro@iapar.br](mailto:solange_carneiro@iapar.br)

**Keywords**

Homeopathy; High dilutions; Agriculture; Plants; Phytopathological models; Review

## Introdução

Em vista do modelo homeopático de tratamento das doenças estar fundamentado em pressupostos não convencionais (princípio da similitude terapêutica, experimentação patogenética dos medicamentos em indivíduos sadios e emprego de doses ultradiluídas de medicamentos escolhidos segundo a totalidade de sinais e sintomas característicos do binômio doente-doença), encontra resistência em ser aceito pela classe médica e científica, desconhecedora de suas particularidades e das evidências que as respaldam [1,2].

Acostumados ao uso de doses massivas e crescentes de medicamentos que agem de forma contrária e paliativa às manifestações das doenças, médicos e pesquisadores desconsideram a aplicação de um tratamento que se utiliza de doses infinitesimais e mínimas de medicamentos que causam distúrbios semelhantes aos que se desejam curar, apesar de considerarem os avanços das pesquisas nos campos da imunoterapia e da nanoterapia, que se apoiam em fundamentos semelhantes aos da episteme homeopática.

Dentre as premissas homeopáticas, o uso de medicamentos dinamizados, potencializados ou ultradiluídos, com concentrações inferiores a 1 molécula-grama da substância (níveis de diluição além do número ou constante de Avogadro:  $6,02 \times 10^{-23}$ ), é o que desperta as maiores críticas dos cépticos ao tratamento homeopático, por estarem afeitos ao modelo dose-dependente da farmacologia moderna. Negando a plausibilidade do efeito das ultradiluições homeopáticas em seres vivos [3,4], atribuem as evidentes melhorias que se seguem ao tratamento homeopático à relação médico-paciente (efeito consulta) e ao efeito placebo.

Com o intuito de evidenciar a eficácia dos medicamentos homeopáticos no tratamento das doenças e a efetividade da ação das ultradiluições em sistemas biológicos, ensaios clínicos e experimentais são realizados em seres humanos, animais, plantas, culturas de células, etc. Nessa revisão, iremos descrever as evidências científicas do efeito de ultradiluições homeopáticas em plantas realizadas nas últimas décadas.

Comparativamente a outros modelos de estudo, pesquisas homeopáticas em plantas apresentam inúmeras vantagens, tais como: experimentos com grande número amostral e conjuntos de dados; curto período de execução e baixo custo; ausência de efeito placebo (consulta) e dos problemas éticos existentes nas pesquisas com animais e seres humanos, dentre outras. Por outro lado, também existem desvantagens: ausência da experimentação patogenética sistemática dos medicamentos em plantas, que possibilitaria a confecção de matéria médica homeopática específica para plantas e permitiria a seleção do medicamento individualizado para cada espécie vegetal e tipo de doença, como vimos sugerindo e realizando na última década [5-8]; parâmetros relevantes ou artefatos que não podem ser controlados e interferem no desenvolvimento e na saúde das plantas, dificultando a reproduzibilidade dos experimentos, dentre outras.

Estudos para avaliar o efeito de ultradiluições homeopáticas em plantas são descritos desde 1926 [9], com a primeira revisão geral da literatura publicada em 1984 [10]. Na última década, diversas revisões descreveram os efeitos das preparações homeopáticas em plantas [11-16], analisando os fatores que se relacionam à melhoria da qualidade

metodológica dos experimentos e das respectivas publicações (descrição detalhada do experimento, randomização, cegamento, grupo controle, análise estatística dos resultados, controle negativo sistemático e reproduzibilidade, dentre outros).

Vale ressaltar que o controle negativo sistemático (grupo placebo, sem qualquer tipo de intervenção) é o método ideal para controlar a estabilidade do sistema, excluir resultados falso-positivos e avaliar o efeito específico das ultradiluições [16]. Reproduzibilidade também é um quesito que exclui os resultados falso-positivos, atestando a qualidade científica do experimento [14-17]. Como resultado do esforço na melhora da qualidade metodológica dos estudos, a publicação de artigos sobre pesquisa básica em homeopatia em revistas ‘revisadas por pares’ aumentou consideravelmente nas duas últimas décadas [18], sugerindo, indiretamente, melhoria dos experimentos.

Nas 3 principais revisões que analisaram o uso de preparações homeopáticas em plantas [11-13], os estudos experimentais foram agrupados em 3 campos, divididos segundo o estudo de diferentes questões: (a) modelos em plantas sadias [11], úteis para investigar questões relacionadas às potências ou dinamizações homeopáticas, assim como para a realização das experimentações patogenéticas dos medicamentos; (b) modelos fitopatológicos [12], ideais para investigar a aplicação da homeopatia no manejo de doenças e pragas das plantas, prática permitida e utilizada na agroecologia ou agricultura orgânica (agrohomeopatia) [19]; e (c) modelos com plantas submetidas a fatores de estresse abiótico (toxidez mineral, salinidade, pH, etc.) [13], empregando ultradiluições desses agentes estressores para restabelecer o estado saudável das mesmas.

Como citado anteriormente, a inexistência de uma matéria médica homeopática específica para plantas que abarque grande número de sinais e sintomas em diferentes espécies vegetais impede a aplicação do princípio da similitude terapêutica entre sinais e sintomas dos medicamentos e dos espécimes afetados, dificultando o tratamento homeopático individualizado das doenças e outros distúrbios que acometem as plantas. Além da aplicação empírica de medicamentos homeopáticos em diversos distúrbios das plantas, experimentos evidenciam a eficácia do tratamento bioterápico ou isoterápico (princípio da identidade terapêutica) no manejo de doenças e desequilíbrios minerais e químicos, administrando-se ultradiluições homeopáticas dos agentes estressores bióticos (vírus, fungos, bactérias, insetos, pragas, etc.) e abióticos (substâncias tóxicas, NaCl, etc.) causadores dos referidos transtornos e desequilíbrios, com o objetivo de neutralizá-los. [16,20]

Nessa revisão, como objetivo principal, iremos descrever os estudos que atestaram o efeito de ultradiluições homeopáticas em plantas, agrupando-os em tabelas em conformidade com a tríplice classificação anteriormente citada. Num segundo momento, empregando os pré-requisitos para análise da qualidade metodológica, iremos descrever os experimentos e linhas de pesquisa mais significativos, assim como algumas linhas de pesquisa desenvolvidas no cenário brasileiro.

## Materiais e métodos

Como fontes de informação dos estudos incluídos nesta revisão foram utilizadas as revisões anteriormente citadas [11-16], selecionando os experimentos de melhor qualidade metodológica (Manuscript Information Score ou MIS  $\geq 5$ ) e publicados a partir de 1979. Como as referidas revisões analisaram as publicações no período 1920-2015, acrescentamos estudos publicados após este período (2015-2017) através de pesquisa na base de dados PubMed utilizando as palavras-chave “homeopathy” AND “plant” e “homeopathy” AND “agriculture”. Descrevemos também algumas iniciativas brasileiras na área da pesquisa homeopática em plantas.

## Resultados

Os principais estudos que satisfizeram os critérios de inclusão (MIS  $\geq 5$ ) foram agrupados segundo os 3 principais campos de pesquisa (plantas sadias, modelos fitopatológicos e de estresse abiótico), tendo seus dados sintetizados e esquematizados em tabelas específicas.

Tabela 1. Principais estudos sobre o efeito de ultradiluições (dinamizações) homeopáticas em plantas sadias

Autor e ano	Espécie	Objetivo	Parâmetro avaliado	Tratamento (substância e dinamização)	Controle	Frequência e forma de aplicação do tratamento	Efeitos
Endler et al., 2015 [21]	Trigo	Avaliar efeito do ácido giberélico dinamizado no crescimento das plântulas no outono versus inverno-primavera	Comprimento da plântula	Ácido giberélico dinamizado na 30d	Água; água dinamizada	Aplicação dos tratamentos na placa de Petri com as sementes	Em todos os experimentos conduzidos no outono, ácido giberélico 30d reduziu** o crescimento das plântulas. Nos experimentos conduzidos no inverno-primavera os resultados foram inconsistentes
Majewsky et al., 2014 [22]	Lentilha d'água ( <i>Lemna gibba</i> )	Investigar o efeito do ácido giberélico dinamizado no crescimento das plântulas	Taxa de crescimento	Ácido giberélico nas dinamizações 14d a 30d	Água; água dinamizada	As plântulas foram mantidas em copo Becker com solução nutritiva e um dos tratamentos	Houve aumento** na taxa de crescimento em algumas dinamizações, mas a fase de desenvolvimento da plântula parece afetar a resposta ao tratamento

Hribar-Marko et al., 2013 [23]	Trigo	Verificar se pré-tratamento das sementes com ácido giberélico em dose molecular aumenta o efeito do ácido giberélico dinamizado no desenvolvimento das plântulas	Comprimento da plântula	Pré-tratamento das sementes com ácido giberélico em dose molecular ( $10^{-5}$ , $10^{-4}$ , $10^{-3}$ ); tratamento com ácido giberélico dinamizado na 30d	Água; água dinamizada	Aplicação de 2 ml do pré-tratamento na placa de Petri com as sementes. Após 4 horas, aplicação de 3 ml dos tratamentos	No grupo pré-tratado com água, o ácido giberélico 30d reduziu** o crescimento das plântulas. Nos grupos que receberam o ácido em dose molecular, quanto menor a concentração maior o efeito do ácido dinamizado na redução do crescimento das plântulas
Kiefer et al., 2012 [24]	Trigo	Avaliar o efeito do ácido giberélico dinamizado na germinação de sementes	Sementes germinadas	Ácido giberélico dinamizado na 30d	Água; água dinamizada	Aplicação dos tratamentos na placa de Petri com as sementes	O ácido giberélico 30d reduziu** a taxa de germinação nos experimentos de 2009-2010; em 2011, não houve diferença. Causas para esta diferença podem ser a menor viabilidade das sementes e a estação do ano
Endler et al., 2011 [25]	Trigo	Avaliar o efeito do ácido giberélico dinamizado no crescimento das plântulas em diferentes estações do ano	Comprimento da plântula	Ácido giberélico dinamizado na 30d	Água; água dinamizada	Aplicação dos tratamentos na placa de Petri com as sementes	O ácido giberélico 30d reduziu** o crescimento das plântulas. O melhor efeito foi obtido no outono. Causas para esta diferença podem ser a menor viabilidade das sementes, a estação do ano e temperatura
Pfleger et al., 2011 [26]	Trigo	Avaliar efeito do ácido giberélico dinamizado no crescimento das plântulas	Comprimento da plântula	Ácido giberélico dinamizado na 30d	Água; água dinamizada	Aplicação dos tratamentos na placa de Petri com as sementes	O ácido giberélico 30d reduziu** o crescimento das plântulas

Santos et al., 2011 [27]	Verbená na gratis-síma	Estudar o efeito de <i>Phosphorus</i> no crescimento e na concentração de óleo essencial da planta	Parâmetros de crescimento da planta e conteúdo de óleo essencial	<i>Phosphorus</i> nas dinamizações 5cH, 6cH, 9cH, 12cH, 15cH, 18cH, 21cH, 24cH, 27cH e 30cH	Água; solução hidroalcoólica	Os tratamentos foram aplicados 3 vezes na semana, 100 ml por vaso, durante 3 meses	Algumas dinamizações, em especial a 9cH, aumentaram* a altura das plantas e a massa seca de ramos e folhas, além da produção de óleo essencial
Scherr et al., 2009 [28]	Lentilha d'água ( <i>Lemna gibba</i> )	Analizar a influência de altas diluições em lentilha d'água	Taxa de crescimento	Ácido giberélico, <i>Argentum nitricum</i> , cinetina e <i>Lemna minor</i>	Água; água dinamizada	As plantas foram selecionadas de acordo com o número de folhas e tamanho similares e mantidas em copo Becker com os tratamentos	O ácido giberélico nas dinamizações 15d, 17d, 18d, 23d e 24d reduziu** a taxa de crescimento da planta
Sukul et al., 2009 [29]	Quiabo	Verificar a influência de retardadores do crescimento vegetal (CCC, cloreto de cloro-etil-trimetil-amônio; MH, hidrazida maleica) sobre o desenvolvimento da planta	Variáveis de crescimento e fisiológicas	CCC 30c, CCC 200c, CCC (com nano-partículas de cobre) 30c e MH 30	Solução hidroalcoólica dinamizada	Pulverização foliar do tratamento diluído 1:500 por dois dias, duas vezes ao dia	Todos os tratamentos aumentaram** o crescimento da planta, o conteúdo de clorofila, a quantidade de proteína e de água nas folhas. CCC 30c com nano-partículas de cobre foi mais efetivo do que CCC 30c
Baumgartner et al., 2008 [30]	Ervilha-anã	Avaliar os efeitos do ácido giberélico dinamizado no crescimento das plântulas	Crescimento da parte aérea	Ácido giberélico nas dinamizações 17d e 18d	Água; água dinamizada	As sementes foram imersas nos tratamentos por 24hrs	O ácido giberélico 17d estimulou** o crescimento das plântulas das sementes colhidas em 1997
Sukul et al., 2008 [31]	Feijão-guardu	Verificar o efeito de substâncias no crescimento da planta	Variáveis de crescimento e fisiológicas	CCC 30c, CCC 200c, CCC (com nano-partículas de cobre) 30c e MH 30	Solução hidroalcoólica dinamizada	Pulverização foliar do tratamento diluído 1:500 por oito dias	Todos os tratamentos aumentaram** o crescimento das plantas, teor de clorofila, açúcar e proteína

Scherr et al., 2007 [32]	Lenti-lha d'água ( <i>Lemna gibba</i> )	Estudar os efeitos de substâncias dinamizadas na taxa de crescimento da lenti-lha d'água	Taxa de crescimento	Dinamizações 14d-30d de <i>Argentum nitricum</i> , sulfato de cobre, ácido giberélico, ácido 3-indol-acético, cinetina, lactose, <i>Lemna minor</i> , metil jasmonato, metoxuron, <i>Phosphorus</i> , nitrito de potássio e <i>Sulphur</i>	Água; água dinamizada	Plantas uniformes (em relação ao número de folhas e tamanho) foram colocadas em um copo Becker com solução nutritiva e depois adicionados 46,2 ml dos tratamentos	<i>Argentum nitricum</i> nas dinamizações 24d, 28d e 29d; cinetina nas 14d, 16d, 20d, 23d, 26d, 27d e 30d; e <i>Phosphorus</i> na 21d, 25d e 29d afetaram** a taxa de crescimento da planta durante todo o período de avaliação
Baumgarter et al., 2004 [33]	Ervilha-anã	Avaliar o efeito de hormônios vegetais dinamizados no crescimento das plântulas	Comprimento das plântulas	Ácido giberélico, cinetina, auxina, ácido absísico nas dinamizações 12d a 30d	Água, água dinamizada	As sementes foram imersas por 24 horas no tratamento e colocadas para germinar	Ácido giberélico 13d, 15d, 17d e 23d; e cinetina 19d aumentaram* * o tamanho das plântulas
Chapman 2004 [34]	Alface	Avaliar o efeito de medicamentos homeopáticos no crescimento de plantas	Tamanho e peso das plantas	<i>Sulphur</i> e <i>Silicea</i> dinamizados	Água dinamizada	As plantas receberam os tratamentos no solo	<i>Silicea</i> e <i>Sulphur</i> 1LM afetaram** o desenvolvimento das plantas
Andrade et al., 2001 [35]	Cham-bá	Avaliar o efeito de substâncias dinamizadas no crescimento, na produção de cumarina e no campo eletromagnético de chambá ( <i>Justicia pectoralis</i> )	Variáveis de crescimento, rendimento de cumarina e campo eletromagnético	Dinamizações (3cH) de <i>Justicia</i> , <i>Acanthaceae</i> , cumarina, guaco, <i>Phosphorus</i> , <i>Sulphur</i> , <i>Arnica montana</i> e ácido húmico	Controles: etanol 70% e etanol 70% na 3cH	Pulverizações (9) semanais de 2,65 ml por planta de uma solução com 10 gotas/l de água	Os tratamentos <i>Justicia</i> , ácido húmico, <i>Arnica montana</i> , <i>Phosphorus</i> e <i>Sulphur</i> na 3cH aumentaram** o rendimento de cumarina
Brizzi et al., 2000 [36]	Trigo	Avaliar o efeito de <i>Arsenicum album</i> sobre a germinação de sementes	Número de sementes não germinadas	<i>Arsenicum album</i> ( $As_2O_3$ ) 23d a 45d	Água; água dinamizada	Aplicação dos tratamentos na placa de Petri com as sementes	As dinamizações 30d, 35d, 40d, 42d e 45d de $As_2O_3$ estimularam** a germinação das sementes
Betti et al., 1994 [37]	Trigo	Avaliar o efeito de <i>Arsenicum album</i> sobre a germinação	Taxa de germinação	<i>Arsenicum album</i> ( $As_2O_3$ ) 23d, 25d, 30d, 35d, 40d e 45d	Água; água 30d	Aplicação dos tratamentos na placa de Petri com as sementes	$As_2O_3$ 40d e 45d aumentaram** a germinação das sementes
Pongratz & Endler, 1994 [38]	Trigo	Estudar o efeito de nitrato de prata dinamizado sobre a germinação e desenvolvimento das plântulas	Tamanho da plântula e taxa de germinação	Nitrato de prata 24d	Água; água dinamizada	As sementes foram imersas nos tratamentos	Nitrato de prata 24d estimulou o desenvolvimento das plântulas

Endler & Pongratz, 1991 [39]	Violeta africana	Avaliar o efeito do ácido indolbutírico no desenvolvimento de plantas	Enraizamento e desenvolvimento de novas folhas	Ácido indolbutírico 33d	Água dinamizada	Imersão da planta	A dinamização 33d aumentou o enraizamento
Pongratz, 1990 [40]	Trigo	Avaliar o efeito de nitrato de prata sobre a germinação e desenvolvimento das plântulas	Comprimento da plântula, taxa de germinação	Nitrato de prata 24d	Água dinamizada	Imersão das sementes	O tratamento 24d aumentou** o desenvolvimento das plântulas
Noiret & Claude, 1979 [41]	Trigo	Avaliar o efeito de sulfato de cobre dinamizado sobre a germinação e desenvolvimento das plântulas	Peso seco e fresco	CuSO <sub>4</sub> dinamizado na 5c, 7c e 9c	Água; água dinamizada	Imersão das sementes	Houve redução** nas variáveis analisadas

\*\* diferença estatisticamente significativa

Tabela 2. Principais estudos sobre o efeito de ultradiluições (dinamizações) homeopáticas em modelos fitopatológicos

Autor e ano	Espécie	Objetivo	Parâmetro avaliado	Tratamento (substância e dinamização)	Controle	Frequência e forma de aplicação do tratamento	Efeitos
Shah-Rossi et al., 2009 [42]	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Verificar o efeito de diferentes substâncias dinamizadas em plantas infectadas pela bactéria <i>Pseudomonas syringae</i>	Taxa de infecção nas folhas	30 substâncias dinamizadas na 30d	Água; água dinamizada	Mergulhando as plantas nos tratamentos, depositando 1,5 ml no centro da roseta da planta e irrigando a planta com os tratamentos	Redução da infecção** pelo complexo Biplantol
Datta, 2006 [43]	Amoreira	Verificar o efeito de <i>Cina maritma</i> sobre <i>Meloidogyne incognita</i> em amoreiras	Variáveis de crescimento da planta e de infecção	<i>Cina</i> 200c e <i>Cina</i> T.M. em tratamento antes e após a inoculação	Solução hidroalcoólica 90%	As plantas foram pulverizadas 4 vezes, com intervalo de 3 dias, com 10 ml do tratamento por planta; <i>Cina</i> T.M. foi diluída 1:40 e <i>Cina</i> 200c a 1:20 para pulverização	Os tratamentos aumentaram, significativamente**, o comprimento, o peso fresco de ramos e raízes, o n° de folhas por planta e a área foliar; e reduziu** o n° de galhas por planta; a aplicação antes da inoculação foi mais eficaz

Sukul et al., 2006 [44]	Quiabo	Verificar a influência de medicamentos homeopáticos em plantas de quiabo infectadas com o nematoide <i>Meloidogyne incognita</i>	Número de galhas e população do nematoide nas raízes	<i>Cina</i> 30c, Santonin 30c	Água; solução hidroalcoólica 30c	Pulverização durante 10 dias, iniciando 7 dias após a inoculação. Cada planta recebeu de 5 a 10 ml do tratamento diluído em água na proporção 1:1000	O medicamento <i>Cina</i> 30c e o Santonin 30c reduziu** o nº de galhas e a população do nematoide nas raízes; e aumentou** a população no solo
Betti et al., 2003 [45]	Tabaco (Fumo)	Estimar os efeitos do trióxido de arsênico em plantas de fumo inoculadas com o vírus do mosaico do fumo	Lesões de hipersensibilidade	Dinamizações de $As_2O_3$ (5d, 45d, 5cH e 45cH)	Água; água dinamizada	Foram retirados 10 discos da 3 <sup>a</sup> ou 4 <sup>a</sup> folha inoculadas de cada planta e colocados em uma placa de Petri com 15 ml de tratamento	As dinamizações decimais de $As_2O_3$ , especialmente a 45d, diminuiu** o nº de lesões de hipersensibilidade
Sukul et al., 2001 [46]	Tomate	Estudar os efeitos de <i>Cina maritima</i> dinamizada em <i>Meloidogyne incognita</i>	Número de galhas e população do nematoide nas raízes	<i>Cina</i> 200c e 1000c	Glóbulos com solução hidroalcoólica 90%	Pulverização foliar com 10 ml/planta do tratamento diluído a 7,2 mg de glóbulos/ml de água destilada. As plantas foram pulverizadas por 10 dias, 1 vez ao dia	<i>Cina</i> 200c reduziu** o nº de galhas/planta; as 2 dinamizações de <i>Cina</i> reduziram** a população do nematoide nas raízes
Sukul & Sukul 1999 [47]	Caupi	Avaliar o efeito de <i>Cina maritima</i> 1000c sobre <i>Meloidogyne incognita</i>	Número de galhas; população do nematoide	<i>Cina</i> 1000c	Glóbulos com solução hidroalcoólica 90%	Pulverização foliar	O tratamento reduziu o número de galhas e a população do nematoide na raiz e no solo

\*\* diferença estatisticamente significativa

**Tabela 3.** Principais estudos sobre o efeito de ultradiluições (dinamizações) homeopáticas em plantas submetidas a estresse abiótico

Autor e ano	Espécie	Objetivo	Parâmetro avaliado	Tratamento (substância e dinamização)	Controle	Frequência e forma de aplicação do tratamento	Efeitos
Brizzi et al., 2011 [48]	Trigo	Avaliar o efeito de <i>Arsenicum album</i> 45d na germinação de sementes estressadas previamente com $As_2O_3$	Taxa de germinação	<i>Arsenicum album</i> 45d	Água destilada; água destilada 45d	As sementes foram estressadas com $As_2O_3$ por 30 minutos e enxaguadas (60 minutos) em água antes dos tratamentos, que foram aquecidos por 30 minutos a 20, 40, 70 e 100°C (por 5 minutos)	<i>Arsenicum album</i> 45d estimulou** a germinação das sementes; a eficácia de $As_2O_3$ 45d não foi alterada pelo aquecimento até 40°C, mas a 100°C ocorreu redução na eficácia
Jager et al., 2011 [49]	<i>Lemna gibba</i>	Avaliar o efeito de 11 substâncias dinamizadas sobre o crescimento da planta após estresse com $As_2O_3$	Número e área foliar; coloração da folha	<i>Arsenicum album</i> , nosódio (preparado por maceração de plantas cultivadas por 48hs em meio com $As_2O_3$ ), ácido giberélico, solução de arsênico e outras substâncias em diferentes dinamizações	Água; água sucossionada	As plantas permaneceram por 48hs em meio com $As_2O_3$ para intoxicação. Depois foram transferidas para outro recipiente com os tratamentos	<i>Arsenicum album</i> e o nosódio dinamizado aumentou** a taxa de crescimento das plantas
Jager et al., 2010 [50]	<i>Lemna gibba</i>	Avaliar o efeito de 3 substâncias dinamizadas sobre o crescimento da planta após o estresse com $As_2O_3$	Área foliar	<i>Arsenicum album</i> , nosódio e ácido giberélico em diferentes dinamizações	Água; água dinamizada	As plantas permaneceram por 48hs em meio com $As_2O_3$ para intoxicação. Depois foram transferidas para outro recipiente com os tratamentos	<i>Arsenicum album</i> e o nosódio dinamizados aumentaram** a taxa de crescimento das plantas
Lahnste in et al., 2009 [51]	Trigo	Avaliar o efeito de <i>Arsenicum album</i> dinamizado sobre a germinação de sementes estressadas com $As_2O_3$ e crescimento da plântula	Crescimento da parte aérea	<i>Arsenicum album</i> 45d	Água destilada; água destilada 45d	As sementes foram estressadas com $As_2O_3$ por 30 minutos e, a seguir, foram enxaguadas por 60 minutos em água; depois receberam 3,3 ml do tratamento	<i>Arsenicum album</i> 45d reduziu** o crescimento de plântulas de trigo

Binder et al., 2005 [52]	Trigo	Efeito de <i>Arsenicum album</i> em sementes estressadas com $As_2O_3$	Crescimento da plântula	<i>Arsenicum album</i> 45d	Água destilada; água 45d	As sementes foram estressadas com 0,1% de $As_2O_3$ por 30 minutos e enxaguadas em água por 60 minutos; os tratamentos foram colocados na placa de Petri com as sementes	<i>Arsenicum album</i> 45d reduziu** o crescimento da plântula quando comparado com água e água 45d
Brizzi et al., 2005 [53]	Trigo	Avaliar o efeito de $As_2O_3$ dinamizado sobre o crescimento de plântulas estressadas com doses subletais de $As_2O_3$	Comprimento das plântulas	$As_2O_3$ dinamizado em 5d, 15d, 25d, 35d e 45d	Água destilada; água destilada dinamizada; $As_2O_3$ diluído e sem sucussão	As sementes foram estressadas com 0,1% de $As_2O_3$ por 30 minutos e enxaguadas por 60 minutos em água; após, receberam 3,2 ml de cada tratamento	$As_2O_3$ 45d aumentou ** o comprimento das plântulas
Brizzi et al., 2000 [54]	Trigo	Verificar o efeito de <i>Arsenicum album</i> dinamizado sobre a germinação de sementes de trigo estressadas com $As_2O_3$	Taxa de germinação	$As_2O_3$ dinamizado na 30d, 40d, 42d, 45d	Água destilada; água destilada dinamizada; $As_2O_3$ diluído e sem sucussão	As sementes foram estressadas com 0,1% de $As_2O_3$ por 30 minutos e enxaguadas por 60 minutos em água; os tratamentos foram colocados na placa de Petri com as sementes	As dinamizações 40d, 42d e 45d estimularam** a germinação das sementes previamente ou não estressadas com $As_2O_3$ ; o $As_2O_3$ apenas diluído não teve qualquer efeito sobre a germinação
Betti et al., 1997 [55]	Trigo	Avaliar o efeito de <i>Arsenicum album</i> 45d sobre sementes de trigo intoxicadas com $As_2O_3$	Crescimento da parte aérea e da raiz	<i>Arsenicum album</i> 45d	Água destilada	Única aplicação de 3,2 ml de água ou <i>Arsenicum album</i> em cada recipiente	O <i>Arsenicum album</i> dinamizado aumentou** em 24% o comprimento da parte aérea

\*\* diferença estatisticamente significativa

## Discussão

As revisões recentes que estudaram o efeito das ultradiluições homeopáticas em plantas [11-13] agruparam, até 2011, um total de 167 estudos experimentais descritos em 157 publicações. Elaboradas por um mesmo grupo de pesquisadores, aplicaram um protocolo específico (Manuscript Information Score ou MIS) para avaliar a qualidade metodológica dos estudos, atribuindo pontuações (0-2 pontos) à descrição de 5 quesitos fundamentais: desenho do experimento, materiais utilizados, instrumentos de medida, técnicas de dinamização e tipos de controle.

Na análise global dessas revisões [16], dentre os 167 estudos experimentais analisados, 84 (50%) incluíram análise estatística e 48 (29%) alcançaram uma pontuação mínima (MIS  $\geq 5$ ) que permitisse uma interpretação adequada dos resultados. 29 estudos (17%) utilizaram controles adequados para identificar os efeitos específicos das ultradiluições homeopáticas, reportando efeitos significativos das preparações em níveis de diluição além da constante de Avogadro. Dez estudos (6%) empregaram controle negativo sistemático (grupo placebo).

Dentre os 48 estudos experimentais com MIS  $\geq 5$ , a principal planta usada foi o trigo (23 estudos), seguido por ervilha-anã e lentilha d'água (3 estudos cada). Os preparados homeopáticos mais usados foram: nitrato de prata (9 estudos), arsênico (8 estudos), ácido giberélico (6 estudos) e *Cina maritma* (4 estudos). O estressor abiótico mais aplicado foi o arsênico (6 estudos). Diferentes dinamizações ou potências foram utilizadas, sem identificar qualquer relação linear entre o nível da potência e o tamanho do efeito. Em uma série de potências usada num mesmo modelo de experimento, algumas se mostraram ativas e outras inativas. Em plantas sadias, algumas potências estimularam a germinação e outras inibiram, evidenciando o efeito bifásico das diversas concentrações [16,36].

Na análise das revisões específicas [16], dentre os 86 estudos com plantas sadias [11], 43 (50%) incluíram análise estatística, 29 (34%) apresentaram MIS  $\geq 5$ , 15 (17%) utilizaram controle adequado e 5 (6%) empregaram controle negativo sistemático [28,30,32,33]. Dentre os 44 estudos com modelos fitopatológicos [12], 19 (43%) incluíram análise estatística, 6 (7%) apresentaram MIS  $\geq 5$ , 6 (7%) utilizaram controle adequado e 1 (2%) empregou controle negativo sistemático [42]. Dentre os 37 estudos com plantas submetidas a estresse abiótico [13], 22 (68%) incluíram análise estatística, 13 (35%) apresentaram MIS  $\geq 5$ , 8 (22%) utilizaram controle adequado e 4 (11%) empregaram controle negativo sistemático [48,50-52].

Avaliando a reprodutibilidade dos experimentos homeopáticos em plantas, que reiteram a validade de resultados isolados, revisões recentes [14,15] agruparam estudos semelhantes de uma mesma linha de pesquisa, evidenciando a repetição de efeitos positivos comparáveis. Nos modelos com plantas sadias, destacaram os experimentos das linhas de pesquisa 'mudas de trigo & nitrato de prata' [9,38,40,56,57], 'ervilha-anã & ácido giberélico' [30,33], 'mudas de trigo/ crescimento do talo & ácido giberélico' [21-23,25,26] e 'mudas de trigo/ germinação & ácido giberélico' [24,58]. Nos modelos com plantas submetidas a estresse abiótico e posterior tratamento, destacaram os experimentos da linha de pesquisa 'envenenamento de mudas de trigo com arsênico & *Arsenicum album*' [48,53-55,59].

Desde 1984, na primeira revisão de estudos com ultradiluições em plantas, Scofield [10] alertava para as falhas metodológicas nos desenhos e na condução dos experimentos analisados: tamanho inadequado da amostra; ausência de análise estatística; ausência de descrição detalhada do método (técnica de seleção e de preparação dos medicamentos, doses utilizadas, formas de aplicação, etc.) e dos tipos de controle; ausência de método duplo-cego, controle adequado e reprodutibilidade dos experimentos; tipos e medidas de desfechos inadequados, dentre outras.

Além dessas deficiências na elaboração dos experimentos, facilmente corrigidas com a observância das premissas do método científico, outros aspectos intrínsecos ao modelo homeopático dificultam a sistematização e o aprimoramento dos experimentos, tais como a complexidade que envolve a seleção do medicamento homeopático

individualizado e a aplicação das ultradiluições. No entanto, como pudemos observar na descrição dos estudos publicados nas últimas décadas, tem ocorrido um salto qualitativo nas pesquisas com ultradiluições homeopáticas em plantas, com diversas sugestões para o aprimoramento do desenho, da condução e da descrição desse tipo de experimentos. (17,60-64)

Embora o controle negativo sistemático e a reproduzibilidade dos experimentos devam ser implantados de forma rotineira nos futuros estudos com ultradiluições homeopáticas em plantas, com o objetivo de controlar a estabilidade do sistema, excluir resultados falso-positivos e confirmar a validade dos resultados, alguns aspectos podem impedir a reproduzibilidade interna ou externa, tais como: parâmetros relevantes que não podem ser controlados, medidas de desfecho inadequadas e irreprodutibilidade inerente ao sistema, dentre outros. Por outro lado, muitos resultados falso-positivos podem estar relacionados a artefatos, fruto de contaminação, desvios sistemáticos ou ruído randômico do desenho experimental, que são erroneamente interpretados como efeitos do tratamento. [14,15]

Segundo Baumgartner [17,60,65], a questão da reproduzibilidade em experimentos com homeopatia é uma situação complexa, em vista dos diversos fatores envolvidos, tornando-se necessária uma abordagem interativa.

Como citado inicialmente, vale reiterar a importância da união dos pesquisadores em torno do projeto de elaboração de uma matéria médica homeopática específica para plantas, iniciado no Brasil em 2003 [5-8,20,66,67], pressuposto indispensável à seleção do medicamento individualizado para o tratamento dos diversos transtornos e doenças. Reiterada por outros pesquisadores recentemente [13,16,22], possibilitaria a aplicação da similitude terapêutica clássica entre os sinais e sintomas despertados pelo medicamento homeopático na experimentação patogenética em plantas e os sinais e sintomas observados na espécie vegetal a ser tratada. Exetuando a especificidade na seleção do tratamento isoterápico, que utiliza ultradiluições de agentes patogênicos para prevenir e/ou tratar os efeitos deletérios desses mesmos agentes em plantas (analogamente à imunização e à imunoterapia em humanos, respectivamente), a grande maioria dos medicamentos utilizados no tratamento homeopático dos distúrbios de plantas é escolhida de forma empírica e inespecífica (sem descrever o método de seleção empregado), aplicando-se analogias interpretativas entre os sinais e sintomas descritos nas matérias médicas homeopáticas tradicionais (fruto da experimentação patogenética das substâncias medicinais em seres humanos) e os sinais e sintomas observados nas plantas.

Como proposta complementar, reproduzindo o que vimos realizando com os fármacos modernos na última década, sugerindo seu emprego homeopático em conformidade com a aplicação da similitude entre seus efeitos adversos e os sinais e sintomas dos indivíduos doentes (Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude; <http://www.newhomeopathicmedicines.com>) [68-73], poderíamos iniciar a elaboração dessa matéria médica homeopática para plantas com o levantamento, a sistematização e a formatação dos sinais e sintomas despertados nas espécies vegetais pela toxidez de diversas substâncias utilizadas convencionalmente nas práticas agrícolas (minerais, agrotóxicos, fertilizantes, etc.), incrementando esse compêndio inicial com experimentações patogenéticas homeopáticas clássicas.

Exemplificando a validade do método anteriormente proposto, ressaltamos o experimento de Betti et al. [45], que utilizou o trióxido de arsênico ( $As_2O_3$ ) para reduzir a severidade do mosaico do fumo (tabaco), provocado pelo vírus TMV. O medicamento foi selecionado segundo o princípio da similitude terapêutica clássica, baseada em sinais e sintomas semelhantes, em vista dos pesquisadores terem observado que a aplicação de concentrações fitotóxicas do  $As_2O_3$  em folhas de fumo causava lesões semelhantes às observadas na reação de hipersensibilidade induzida pelo TMV. Nos resultados, os autores constataram que o tratamento homeopático das plantas com ultradiluições do  $As_2O_3$  aumentou significativamente a resistência do fumo ao TMV, avaliada pela contagem do número de lesões de hipersensibilidade.

O mesmo grupo de pesquisa também conseguiu a redução dos sintomas causados pelo fungo *Alternaria brassicicola* em couve-flor utilizando  $As_2O_3$  na dinamização 35d, substância escolhida com base em experimentação patogenética do  $As_2O_3$  a 1mM em couve-flor, que produziu sintomas semelhantes aos causados pelo fungo. [74]

Trabalhos semelhantes conduzidos no Brasil detectaram a similaridade entre os sinais e sintomas patogenéticos do óleo de eucalipto no feijoeiro com os sinais e sintomas provocados pelo fungo *Pseudocercospora griseola*, causador da mancha angular nesta cultura [66,75]. Os estudos visando redução da infecção por *P. griseola* em feijão ainda são incipientes, mas apontam para o possível controle da mancha angular com o óleo de eucalipto dinamizado [76], com a ativação de mecanismos bioquímicos de defesa das plantas [77].

## Conclusões

Cumprindo o objetivo dessa revisão, o efeito das ultradiluições homeopáticas em plantas foi demonstrado em distintos modelos experimentais e de satisfatória qualidade metodológica, os quais empregaram controle negativo sistemático e apresentaram reproduzibilidade, dirimindo a probabilidade de resultados falso-positivos e confirmado a validade dos efeitos observados.

Além da confirmação do efeito dos medicamentos dinamizados em sistemas biológicos diversos, os resultados positivos dos experimentos homeopáticos em plantas endossam a plausibilidade do tratamento homeopático em doenças humanas, em vista da ausência da relação médico-paciente (efeito consulta) e do efeito placebo na interação pesquisador-planta, utilizados pelos cépticos como justificativas das melhorias observadas no transcurso da clínica homeopática.

Apesar das falhas metodológicas observadas em estudos no passado, o progresso da pesquisa homeopática em plantas das últimas décadas, em vista das vantagens desse modelo experimental e do interesse crescente de sua aplicação na agroecologia, indica um campo promissor de pesquisas para desvendar as particularidades que envolvem o mecanismo de ação das ultradiluições homeopáticas e para ampliar sua aplicação terapêutica.

## Referências

1. Teixeira MZ. Scientific evidence of the homeopathic epistemological model. *Int J High Dilution Res.* 2011;10(34):46-64.
2. Teixeira MZ. Evidências científicas da episteme homeopática. *Rev Homeop.* 2011;74(1/2):33-56.
3. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet.* 2005;366(9487):726-32.
4. Rutten L, Mathie RT, Fisher P, Goossens M, van Wassenhoven M. Plausibility and evidence: the case of homeopathy. *Med Health Care Philos.* 2013;16(3):525-32.
5. Carneiro SMTGP, Teixeira MZ. Pesquisa homeopática na agricultura: premissas básicas. *Rev Homeop.* 2003; 68(1-2): 63-73.
6. Garbim THS, Carneiro SMTGP, Romano EDB, Teixeira MZ. Experimentação patogenética em feijoeiro para elaboração de Matéria Vegetal Homeopática. *Rev Bras Agroecologia.* 2009;4(2):1020-4.
7. Carneiro SMTGP, Romano EDB, Pignoni E, Garbim THS, Oliveira BG, Teixeira MZ. Pathogenetic trial of boric acid in bean and tomato plants. *Int J High Dilution Res.* 2011;10(34):37-45.
8. Carneiro SMTGP, Romano EDB, Pignoni E, Garbim THS, Oliveira BG, Teixeira MZ. Experimentação patogenética de ácido bórico em feijoeiro e tomateiro. *Rev Homeop.* 2011;74(1/2):1-8.
9. Kolisko L. *Physiologischer und physikalischer Nachweis der Wirksamkeit kleinsten Entitäten bei sieben Metallen.* Dornach: Goetheanum Verlag; 1926.
10. Scofield M. Homeopathy and its potential role in agriculture - a critical review. *BAH.* 1984;2:1-50.
11. Majewsky V, Arlt S, Shah D, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with healthy plants. *Homeopathy.* 2009;98(4):228-43.
12. Betti L, Trebbi G, Majewsky V, et al. Use of homeopathic preparations in phytopathological models and in field trials: a critical review. *Homeopathy.* 2009;98(4):244-66.
13. Jäger T, Scherr C, Shah D, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with abiotically stressed plants. *Homeopathy.* 2011;100(4):275-87.
14. Endler P, Thieves K, Reich C, et al. Repetitions of fundamental research models for homeopathically prepared dilutions beyond 10(-23): a bibliometric study. *Homeopathy.* 2010;99(1):25-36.
15. Endler PC, Bellavite P, Bonamin L, Jäger T, Mazon S. Replications of fundamental research models in ultra high dilutions 1994 and 2015- update on a bibliometric study. *Homeopathy.* 2015;104(4):234-45.
16. Jäger T, Scherr C, Shah D, et al. The use of plant-based bioassays in homeopathic basic research. *Homeopathy.* 2015;104(4):277-82.
17. Baumgartner S. Reproductions and reproducibility in homeopathy: dogma or tool? *J Altern Complement Med.* 2005;11(5):771-2.
18. Clausen J, van Wijk R, Albrecht H. Geographical and temporal distribution of basic research experiments in homeopathy. *Homeopathy.* 2014;103(3):193-7.
19. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa nº7, 1999 (Dispõe sobre normas para a produção de produtos orgânicos vegetais e animais). Disponível em: [http://ibd.com.br/Media/arquivo\\_digital/c40fe6c4-51f3-414a-9936-49ea814fd64c.pdf](http://ibd.com.br/Media/arquivo_digital/c40fe6c4-51f3-414a-9936-49ea814fd64c.pdf). Acesso em 08/06/2017.
20. Carneiro SMTGP, Oliveira BG, Ferreira IF. Efeito de medicamentos homeopáticos, isoterápicos e substâncias em altas diluições em plantas: revisão bibliográfica. *Rev Homeop.* 2011;74(1/2):9-32.

21. Endler PC, Scherer-Pongratz W, Lothaller H, Stephen S. Wheat and ultra high diluted gibberellic acid--further experiments and re-analysis of data. *Homeopathy*. 2015;104(4):257-62.
22. Majewsky V, Scherr C, Arlt SP, et al. Reproducibility of effects of homeopathically potentised gibberellic acid on the growth of *Lemna gibba* L. in a randomised and blinded bioassay. *Homeopathy*. 2014;103(2):113-26.
23. Hribar-Marko S, Graunke H, Scherer-Pongratz W, Lothaller H, Endler PC. Prestimulation of wheat seedlings with gibberellic acid followed by application of an agitated high dilution of the same hormone. *Int J High Dilution Res*. 2013;12(42):26-39.
24. Kiefer P, Matzer W, Schiestl S, et al. Wheat germination and highly diluted agitated gibberellic acid (10-30) – a multi researcher study. *Int J High Dilution Res*. 2012;11(39):45-59.
25. Endler PC, Matzer W, Reich C, et al. Seasonal variation of the effect of extremely diluted agitated gibberellic acid (10e-30) on wheat stalk growth: A multiresearcher study. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:1667-78.
26. Pfleger A, Hofacker J, Scherer-Pongratz W, Lothaller H, Reich C, Endler PC. The effect of extremely diluted agitated gibberellic acid (10e<sup>-30</sup>) on wheat stalk growth – A two researcher pilot study. *Complement Ther Med*. 2011;19(3):164-9.
27. Santos FM, Monfort LEF, Castro DM, Pinto JEBP, Leonardi M, Pistelli L. Characterization of essential oil and effects on growth of *Verbena gratissima* plants treated with homeopathic phosphorus. *Nat Prod Commun*. 2011;6(10):1499-504.
28. Scherr C, Simon M, Spranger J, Baumgartner S. Effects of potentised substances on growth rate of the water plant *Lemna gibba* L. *Complement Ther Med*. 2009;17(2):63-70.
29. Sukul N, Singh R, Sukul Chounari S, et al. Potentised drugs promote growth of Lady's finger. *Clin Exp Homeopat*. 2009;1:1-10.
30. Baumgartner S, Shah D, Schaller J, Kampfer U, Thurneysen A, Heusser P. Reproducibility of dwarf pea shoot growth stimulation by homeopathic potencies of gibberellic acid. *Complement Ther Med*. 2008;16(4):183-91.
31. Sukul NC, Singh RK, Sukul Chounari S, et al. Potentized drugs enhance growth of pigeon pea. *Environ Ecology*. 2008;26(3):1115-18.
32. Scherr C, Simon M, Spranger J, Baumgartner S. Duckweed (*Lemna gibba* L.) as a test organism for homeopathic potencies. *J Altern Complement Med*. 2007;13(9):931-7.
33. Baumgartner S, Thurneysen A, Heusser P. Growth stimulation of dwarf peas (*Pisum sativum* L.) though homeopathic potencies of plant growth substances. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2004;11(5):281-92.
34. Chapman JI, Chapman SF. A double blind, placebo controlled trial comparing the effect of LM1 potencies of sulphur and silicea on lettuce plants grown in loam or sandy soil. *British Association of Homeopathic Veterinary Surgeons (BAHVS) Newsletter Autumn*. 2004;10-2.
35. Andrade FMC, Casali VWD, Devita B, Cecon PR, Barbosa LCA. Efeito de homeopatias no crescimento e na produção de cumarina em chambá (*Justicia pectoralis* Jacq.) *Rev Bras de Pl Med* (Botucatu). 2001;4(1):19-28.
36. Brizzi M, Nani D, Peruzzi M, Betti L. Statistical analysis of the effect of high dilutions of arsenic in a large dataset from a wheat germination model. *Br Homeopath J*. 2000;89(2):63-7.
37. Betti L, Brizzi M, Nani D, Peruzzi M. A pilot statical study with homeopathic potencies of *Arsenicum album* in wheat germination as a simple model. *Br Homeopath J*. 1994;83(4):195-201.

38. Pongratz W, Endler PC. Reappraisal of a classical botanical experiment in ultra high dilution research. Energetic coupling in a wheat model. In: Endler PC, Schulte J (eds). Ultra high dilution. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994, p. 19-26.
39. Endler PC, Pongratz W. Homeopathic effect of a plant hormone? A preliminary report. Berlin J Res Homeop. 1991;1:148-50.
40. Pongratz W, Bermardinger E, Moser M, Varga F. Die Wirkung von potenziertem Silbernitrat auf das Wachstum von Weizen. Mitteilungen des Instituts für Strukturelle Medizinische Forschung. 1990;2:3-7.
41. Noiret R, Claude M. Atténuation du pouvoir germinatif des graines de froment traitées par CuSO<sub>4</sub> en dilutions homeopathiques. Recherche du rapport ethanol/eau optimum lors des dilutions intermédiaires. Rev Belge Homeopath. 1979;31(3): 98-130.
42. Shah-Rossi D, Heusser P, Baumgartner S. Homeopathic treatment of *Arabidopsis thaliana* plants infected with *Pseudomonas syringae*. ScientificWorldJournal. 2009;9:320-30.
43. Datta SC. Effects of Cina on root-knot disease of mulberry. Homeopathy. 2006;95(2):98-102.
44. Sukul NC, Ghosh S, Sukul A, Sinhababu SP. Amelioration of root-knot disease of Lady's finger plants by potentized Cina and Santonin. Homeopathy. 2006;95(3):144-7.
45. Betti L, Lazzarato L, Trebbi G, et al. Effects of homeopathic arsenic on tobacco plant resistance to tobacco mosaic virus. Theoretical suggestions about system variability, based on a large experimental data set. Homeopathy. 2003;92(4):195-202.
46. Sukul NC, Sinhababu SP, Datta SC, Nandi B, Sukul A. Nematotoxic effect of *Acacia auriculiformis* and *Artemisia nilagirica* against rootknot nematodes. Allelopathy J. 2001;8(1):65-71.
47. Sukul NC, Sukul A. Potentized Cina reduced root-knot disease of cowpeas. Enviroment Ecol. 1999;17:269-73.
48. Brizzi M, Elia V, Trebbi G, Nani D, Peruzzi M, Betti L. The efficacy of ultramolecular aqueous dilutions on a wheat germination model as a function of heat and aging-time. Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:696298.
49. Jäger T, Scherr C, Simon M, Heusser P, Baumgartner S. Development of a test system for homeopathic preparations using impaired duckweed (*Lemna gibba* L.). J Altern Complement Med. 2011;17(4):315-23.
50. Jäger T, Scherr C, Simon M, Heusser P, Baumgartner S. Effects of homeopathic Arsenicum album, nosode, and gibberellic acid preparations on the growth rate of arsenic-impaired duckweed (*Lemna gibba* L.). ScientificWorldJournal. 2010;10:2112-29.
51. Lahnstein L, Binder M, Thurneysen A, et al. Isopathic treatment effects of Arsenicum album 45X on wheat seedling growth--further reproduction trials. Homeopathy. 2009;98(4):198-207.
52. Binder M, Baumgartner S, Thurneysen A. The effects of a 45x Potency of Arsenicum album on wheat seedling growth - a reproduction trial. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2005;12(5):284-91.
53. Brizzi M, Lazzarato L, Nani D, Borghini F, Peruzzi M, Betti L. A biostatistical insight into As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> high dilution effects on the rate and variability of wheat seedling growth. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2005;12(5):277-83.
54. Brizzi M, Nani D, Peruzzi M, Betti L. Statistical analysis of the effect of high dilutions of arsenic in a large dataset from a wheat germination model. Br Homeopath J. 2000;89(2):63-7.
55. Betti L, Brizzi M, Nani D, Peruzzi M. Effect of high dilutions of Arsenicum album on wheat seedlings from seed poisoned with the same substance. Br Homeopath J. 1997;86(2):86-9.

56. Pongratz W, Nograsek A, Endler PC. Highly diluted agitated silver nitrate and wheat seedling development. Effect kinetics of a process of successive agitation phases. In: Schulte J, Endler PC (eds). Fundamental research in ultra high dilution and homeopathy. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers;1998, p. 155-87.
57. Scherer-Pongratz W, Endler PC, Lothaller H, Stephen S. Wheat and ultra high diluted silver nitrate--further experiments and re-analysis of data. *Homeopathy*. 2015;104(4):246-9.
58. Hartung H, Schiestl S, Matzer W, Endler PC. Wheat germination (20 hrs) and extremely diluted gibberellic acid (10e-30): explorative experiments on a fundamental homoeopathy research model. *Eur J Integr Med*. 2010;2:224-5.
59. Nani D, Brizzi M, Lazzarato L, Betti L. The role of variability in evaluating ultra high dilution effects: considerations based on plant model experiments. *Forsch Komplementmed*. 2007;14(5):301-5.
60. Baumgartner S. The state of basic research on homeopathy. In: Albrecht H, Witt C (eds). New directions in homeopathy research: advice from an interdisciplinary conference. Essen: KVC-Verlag; 2009.
61. Witt C. Problems of previous research and suggestions for future research - results of the consensus process. In: Albrecht H, Witt C (eds). New directions in homeopathy research: advice from an interdisciplinary conference. Essen: KVC-Verlag; 2009.
62. Stock-Schroer B, Albrecht H, Betti L, et al. Reporting experiments in homeopathic basic research (REHBaR) - a detailed guideline for authors. *Homeopathy*. 2009;98(4):287-98.
63. Stock-Schroer B, Albrecht H, Betti L, et al. Reporting experiments in homeopathic basic research-description of the checklist development. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:639260.
64. Stock-Schroer B. Reporting experiments in homeopathic basic research (REHBaR). *Homeopathy*. 2015;104(4):333-6.
65. Baumgartner S, Shah D, Schaller J, Kampfer U, Thurneysen A, Heusser P. Reproducibility of dwarf pea shoot growth stimulation by homeopathic potencies of gibberellic acid. *Complement Ther Med*. 2008;16(4):183-91.
66. Carneiro SMTPG. Experimentação patogenética para elaboração da matéria médica homeopática das plantas In: Carneiro SMTPG (ed.). Homeopatia: princípios e aplicações na agroecologia. Londrina: IAPAR; 2011, p. 183-94.
67. Carneiro SMTPG, Teixeira MZ. Matéria médica homeopática das plantas: boro, manganês e zinco. In: Carneiro SMTPG (ed.). Homeopatia: princípios e aplicações na agroecologia. Londrina: IAPAR; 2011, p. 195-234.
68. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses*. 2003;60(2):276-83.
69. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy*. 2011;100(4):244-52
70. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med*. 2013;5(3):270-8.
71. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Homoeopathy*. 2016;105(3):240-9.
72. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:48-55.
73. Teixeira MZ. Therapeutic use of the rebound effect of modern drugs: "New homeopathic medicines". *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(2):100-8.
74. Trebbi G, Nipoti P, Bregola V, Brizzi M, Dinelli G; Betti L. Ultra high diluted

- arsenic reduces spore germination of *Alternaria brassicicola* and dark leaf spot in cauliflower. *Hortic brasil.* 2016;34(3):318-25.
75. Oliveira JSB, Carneiro SMTPG, Schwan-Estrada KRF, Mesquini RM, Bonato CM, Romano EDB. Patogenesia do óleo essencial e homeopatias de *Eucalyptus citriodora* em plantas de feijão (*Phaseolus vulgaris*). *Rev bras plantas med.* 2013;15(4):734-41.
76. Carneiro SMTPG, Romano EDB, Souza MLV. Efeito do óleo de eucalipto dinamizado sobre a severidade da mancha angular o feijoeiro In: *Anais: 6º Congresso Nacional de Extensão Universitária*. Londrina: UNOPAR, 2012.
77. Oliveira JSB, Maia AJ, Schwan-Estrada KRF, Bonato CM, Carneiro SMTPG, Picoli MHS. Activation of biochemical defense mechanisms in bean plants for homeopathic preparations. *Afri J Agric Res.* 2014;9(11):971-81.

## Pesquisa clínica em homeopatia: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados controlados

**Silvia Waisse**

### Resumo

**Introdução:** Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados controlados (ERCs) são considerados os métodos com maior nível de evidência. **Objetivo:** Realizar uma revisão descritiva das revisões sistemáticas e ERCs sobre a efetividade e eficácia da homeopatia. **Métodos:** Utilização do relatório produzido pela Liga Médica Homeopática Internacional (LMHI) em 2014, com atualização dos estudos através de uma busca na base de dados PubMed. **Resultados:** Foram localizadas 7 revisões sistemáticas com metanálise, 6 delas indicando que os efeitos da homeopatia não são compatíveis com efeito placebo; apenas 1 revisão concluiu o resultado oposto, sendo extremamente criticada por apresentar sérias falhas metodológicas. Além disso, 19 ERCs foram publicados no período recente, 84,20% dos quais com pelo menos 1 desfecho positivo. **Conclusões:** Com base nas evidências disponíveis de maior nível não se pode afirmar que os efeitos da homeopatia são exclusivamente efeito placebo. Ao contrário, efeitos específicos foram identificados em diversos estudos.

### Palavras-chave

Homeopatia; Eficácia; Efetividade; Revisão sistemática; Metanálise; Ensaio clínico controlado aleatório

## Clinical research in homeopathy: systematic reviews and randomized clinical trials

### Abstract

**Background:** Systematic reviews and randomized clinical trials (RCTs) are considered to have the highest level of evidence. **Aim:** To perform a descriptive review of systematic reviews and RCTs on the effectiveness and efficacy of homeopathy. **Methods:** Data from the report published by Liga Medicorum Homeopathica Internationalis (LMHI) in 2014 updated by means on a search conducted in database PubMed. **Results:** 7 systematic reviews with meta-analysis were located, 6 of them conclude that the effects of homeopathy are not compatible with placebo effect; only 1 systematic review arrived to the opposite conclusion, but was severely criticized due to methodological flaws. A total of 19 RCTs were published in the analyzed period; 84.20% had at least one positive outcome. **Conclusions:** Based on the available evidences of the highest level it is not possible to assert that the effects of homeopathic are exclusively placebo effect. On the opposite, specific effects were detected in several studies.

### Keywords

---

-Médica homeopata, Associação Paulista de Homeopatia (APH); PhD, professora do Programa de Estudos Pós Graduados em História da Ciência, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC - São Paulo); Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP).  [dr.silvia.waisse@gmail.com](mailto:dr.silvia.waisse@gmail.com)

Homeopathy; Efficacy; Effectiveness; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trial

## Introdução

Enquanto redigimos o presente artigo, a homeopatia deve passar a ser oficialmente equiparada à medicina convencional na Suíça nos termos de cobertura obrigatória em saúde. Essa decisão ocorre após um período de teste de 6 anos (2012-2017) de inclusão de diversas modalidades de práticas integrativas e complementares (PICs), prévia demonstração de sua efetividade diante da demanda da população, 2/3 da qual votou pela inclusão dessas modalidades na lista de serviços pagos pelo governo. Por outro lado, a demanda precisava enfrentar as objeções da medicina convencional, que afirma serem as PICs ineficazes e nocivas à população [1].

Os pesquisadores suíços encarregados da homeopatia dentro do Programa de Avaliação da Medicina Complementar (PEK) do governo suíço se perguntaram: como chegar a uma decisão satisfatória para a sociedade e ao mesmo tempo cumprir os requerimentos da medicina científica? A resposta foi: através de uma avaliação de tecnologia em saúde (ATS), que não só avalia a eficácia de uma intervenção, como as revisões sistemáticas e metanálises, mas também, e especialmente, sua efetividade no 'mundo real', adequação, segurança e economia, portanto, um escopo bem mais amplo e informativo. A conclusão foi de que existe evidência suficiente a favor da efetividade pré-clínica (experimental) e eficácia clínica da homeopatia, assim como da sua segurança e economia em comparação ao tratamento convencional [1].

Tudo indicaria que esse é o tipo de abordagem mais criterioso na hora de avaliar intervenções em saúde. No entanto, são estudos que demandam muito tempo (o suíço levou 5 anos de preparação e 2 anos de execução) e financiamento não facilmente acessível. Na prática, procuram-se evidências de efetividade e eficácia clínica, para o qual diversos sistemas de gradação do nível das evidências foram desenvolvidos. Assim, o sistema formulado pelo Oxford Centre for Evidence-based Medicine, um dos mais amplamente utilizados, descreve 5 níveis de evidência (com subníveis), dentre os quais as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados (ERCs) e ERCs individuais representam o nível mais elevado [2]. Sendo assim, no presente estudo optamos por fazer uma revisão das revisões sistemáticas e ERCs individuais, a fim de estabelecer se os efeitos clínicos da homeopatia representam, ou não, efeito placebo.

Utilizamos como material de base a análise de tais estudos até meados de 2014, produzida pela Liga Médica Homeopática Internacional (LMHI) [3]. Os dados foram complementados de maneira a cobrir os trabalhos publicados até o presente, através de uma busca na base de dados PubMed por artigos publicados em qualquer língua entre 2014 e maio de 2017. A busca foi limitada a essa única base de dados para facilitar a verificação dos dados aos leitores. Pelo mesmo motivo, não consideramos outras fontes menos acessíveis, como textos em atas de eventos científicos, teses e dissertações, dentre outras.

## Revisões sistemáticas com metanálise

Até a data da presente revisão, existem 1.015 ensaios clínicos registrados na base de dados CORE-Hom/HRI [4], correspondentes a estudos de desfechos de qualquer modalidade homeopática, desde ERCs a estudos observacionais.

Uma grande quantidade desses estudos foi submetida a revisões sistemáticas com metanálise. Desde 1991, até o presente momento, foram conduzidas 7 grandes revisões sistemáticas com metanálise, cujos resultados descreveremos a seguir.

A primeira foi realizada por Kleijnen et al. em 1991 [5]. Esses autores analisaram ERCs em qualquer língua, relatando resultados de tratamento homeopático, nos quais os participantes foram randomicamente alocados a grupos intervenção (homeopatia) ou placebo. Ao mesmo tempo, os estudos foram submetidos à análise da qualidade metodológica (destaque para grande tamanho amostral; randomização; duplo cegamento; descrição adequada das características dos pacientes; descrição acurada da intervenção; medidas de efeito relevantes e bem descritas; e apresentação dos resultados de maneira a permitir a verificação das análises pelos leitores).

A busca sistemática resultou em 107 estudos controlados, descritos em 96 publicações, sendo que a qualidade metodológica foi relativamente baixa. Por esse motivo, os autores optaram por analisar apenas os estudos de melhor qualidade metodológica (pontuação 60/100).

Quanto ao tipo dos estudos, 14 utilizaram homeopatia clássica (individualização do medicamento), 18 aplicaram um e o mesmo tratamento homeopático para todos os pacientes com diagnósticos convencionais comparáveis, 26 prescreveram mais de um medicamento para cada paciente e 9 consistiam de isopatia (utilização do mesmo agente que causa a doença na forma dinamizada).

Se por um lado, 42 estudos não ofereciam dados suficientes para avaliar a interpretação dos desfechos, por outro, a heterogeneidade dos estudos não permitiu analisar os estudos combinadamente. Apesar dessas falhas, os autores puderam inferir que os resultados positivos indicavam diferença estatisticamente significativa no(s) desfecho(s) principais entre os grupos. Assim, concluíram que “A evidência é em larga medida positiva”; “O número de estudos é impressionante”; não ocorreu viés de publicação em revistas da área, o veículo escolhido não tendo relação com os desfechos e, finalmente, **“A quantidade de evidências positivas foi uma surpresa para nós. Com base nesta evidência, estaríamos prontos a aceitar que a homeopatia pode ser eficaz, tão só o mecanismo de ação fosse demonstrado como mais plausível”** (grifo da autora).

Em 1996, Boissel et al. [6] publicaram um relatório destinado à Comissão de Comunidades Europeias, com os dados reanalisados em 2000 [7]. O estudo consistiu de uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados envolvendo qualquer patologia, publicados ou não até junho de 1998. No total, os autores localizaram 118 estudos, dos quais 16 (representando 17 comparações) foram incluídos na análise, num total de 2.617 pacientes.

Os resultados foram sintetizados através da combinação do valor de p dos desfechos primários de cada estudo individual. Para as 17 comparações, o valor de p combinado

foi 0,000036, porém, com redução até níveis não estatisticamente significativos ( $p=0,08$ ), quando os estudos de menor qualidade foram progressivamente eliminados na análise de sensibilidade. Contudo, os autores concluíram que “**Existe certa evidência de que os tratamentos homeopáticos são mais efetivos que o placebo**” (grifo da autora).

A seguinte revisão sistemática foi realizada por Linde et al. em 1997 [8]. Esses autores consideraram ensaios clínicos controlados, randomizados e com informação suficiente, depois da extração dos dados, como para calcular as taxas dos desfechos em ambos os grupos, intervenção e placebo. Como no trabalho de Kleijnen et al. [5], também incluíram estudos com homeopatia clássica (medicamento único individualizado), medicamento(s) para um determinado diagnóstico (chamado aqui de “homeopatia clínica”), combinações de medicamentos (“homeopatia complexista”) e isopatia. A qualidade dos estudos foi analisada através da escala de Jadad (boa qualidade: > 3 pontos) e outra escala *ad hoc* (boa qualidade: > 5 pontos).

A busca sistemática localizou 186 publicações, que foram reduzidas para 89 depois da aplicação dos critérios de inclusão/exclusão. Os estudos, publicados entre 1945 e 1995, tinham em média 118 pacientes e corresponderam a 24 categorias clínicas, sendo que 37% utilizaram dinamizações baixas (1d a 8d, 1c a 4c), 22% dinamizações médias (9d a 23d, 5c a 11c) e 37% diluições altas (acima de 23d ou 11c). Quanto à qualidade, 29% dos estudos eram de alta qualidade (Jadad e escala *ad hoc*), 45% alcançaram  $\geq 3$  pontos na escala de Jadad e 38%  $\geq 5$  pontos na escala *ad hoc*.

A *odds ratio* (OR) global foi de 2,45 a favor da homeopatia (intervalo de confiança de 95% - IC: 2,05-2,93); lembrando, brevemente, que OR = 1 significa que a exposição não afeta a chance do desfecho, OR > 1 que a exposição se associa com maiores chances do desfecho e OR < 1 que a exposição se associa com menores chances do desfecho [9]. Já a OR dos estudos de alta qualidade foi 1,66 (IC95%: 1,33-2,08), resultados claramente favoráveis à homeopatia. Além disso, nem a análise de sensibilidade ou por subgrupos eliminou a significância estatística dos mesmos. Por sua vez, a OR dos estudos com resultados positivos reduziu em 27% quando foi considerado o viés de publicação, contudo, sem perda da significância estatística.

Os autores concluíram que “**Os resultados de nossa metanálise não são compatíveis com a hipótese de que os efeitos clínicos da homeopatia são totalmente devidos ao efeito placebo**” e “Acreditamos que sério esforço na pesquisa em homeopatia está claramente justificado, apesar de sua implausibilidade” (grifo da autora).

No ano seguinte, Linde e Melchart publicaram uma nova revisão [10], exclusivamente com estudos com tratamentos homeopáticos individualizados. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados ou quase randomizados e controlados, nos quais fosse comparado o tratamento homeopático individualizado com placebo, nenhum tratamento ou outro tratamento. A qualidade dos estudos foi analisada mediante uma checklist e dois sistemas de pontuação. Os estudos com dados suficientes foram analisados conjuntamente numa metanálise quantitativa.

Nessa revisão, foram analisados 32 artigos que cumpriram os critérios de inclusão, 28 envolvendo comparação com placebo, 2 com outro tratamento e 2 com ambos, placebo e outro tratamento, num total de 1.778 pacientes, com qualidade variável entre os estudos. Dentre os estudos controlados com placebo, 19 ofereceram dados

suficientes para serem incluídos na metanálise. A mesma apontou que a homeopatia foi mais efetiva que o placebo (razão de taxas combinada 1,62, IC95%: 1,17-2,23). No entanto, quando a análise foi restringida aos estudos de melhor qualidade, não foi detectado efeito significativo. Os autores concluíram que **“Os resultados dos estudos randomizados disponíveis sugerem que a homeopatia individualizada tem efeito superior ao placebo”** (grifo da autora).

Em 2005 foi publicada uma metanálise por Shang et al [11], que analisou 110 ERCs homeopáticos (44%: homeopatia clínica, 32%: homeopatia complexista, 16%: homeopatia clássica, 7%: isopatia e 1 estudo não classificável) pareados com 110 ERCs de medicina convencional segundo as mesmas categorias diagnósticas (doenças). Na análise inicial e principal com todos os ensaios clínicos, existiam mais estudos homeopáticos com alta qualidade metodológica (19% vs. 8%) e, em ambos os grupos, os estudos com menor amostra e com pior qualidade metodológica apresentaram mais efeitos terapêuticos benéficos. Já a heterogeneidade foi menor nos ERCs homeopáticos, não atribuível ao acaso. O viés foi similar em ambos os grupos.

Ao limitar a análise aos estudos com melhor qualidade segundo um maior número de pacientes (8 para a homeopatia, 6 para a medicina convencional), a OR foi 0,88 (IC95%: 0,65-1,19) para os ERCs homeopáticos e 0,58 (IC95%: 0,39-0,85) para os ERCs convencionais (no caso, OR < 1 foi definida como efeito benéfico). Considerando a presença de viés, os autores concluíram que existia **“evidência fraca a favor do efeito específico dos remédios homeopáticos, mas forte evidência a favor de efeitos específicos das intervenções convencionais. Isso é compatível com a noção de que os efeitos clínicos da homeopatia são efeitos placebo”** (grifo da autora).

As 2 últimas metanálises foram coordenadas por Mathie, em 2014 e 2017 [12,13], abrangendo ERCs com homeopatia individualizada e não individualizada, respectivamente, para qualquer condição clínica. A primeira revisão analisou 32 ERCs, correspondendo a 24 condições clínicas diferentes, e a segunda 75 ERCs, correspondendo a 48 condições diferentes, com mediana de  $n = 43,5$  e  $n = 62,5$  pacientes por estudo, respectivamente. Em ambos os casos, os estudos de alta qualidade metodológica representaram uma considerável minoria, apenas 3 em cada estudo.

Na primeira revisão, 22 ERCs tiveram dados extraíveis para metanálise. A OR combinada foi 1,53 (IC95%: 1,22-1,91;  $p < 0,01$ ), favorável para a homeopatia. Não houve evidência de viés de publicação. Ao se analisar o subgrupo de ERCs com evidências confiáveis, a OR combinada foi 1,98 (IC 1,16-3,38;  $p = 0,013$ ). Segundo os autores, os resultados indicaram que **os medicamentos prescritos através de homeopatia individualizada podem ter pequenos efeitos terapêuticos específicos** (grifo da autora).

Na segunda revisão, 54 ERCs tiveram dados extraíveis para metanálise. A diferença média padronizada – DMP - geral foi de -0,33 (IC95%: -0,44 a -0,21;  $p < 0,001$ ), com redução para 0,16 (IC95%: -0,31 a -0,02) depois de ajuste para viés de publicação. Aqui convém lembrar que DMP é uma medida do tamanho do efeito que se aplica nos casos em que diversos estudos avaliam um mesmo desfecho, mas de maneiras diferentes, pelo que é necessário padronizar os resultados numa escala uniforme antes que possam ser combinados [14]. Quando a melhora se associa com pontuações mais baixas na medida do desfecho,  $DMP < 0$  indica o grau no qual o tratamento analisado

é mais eficaz que o placebo e, reciprocamente, DMP > 0 indica o grau no qual o tratamento analisado é menos eficaz que o placebo [15].

Depois do ajuste por viés de publicação, os autores concluíram que foi possível **rejeitar a hipótese nula, a saber, o desfecho principal de tratamento utilizando medicamento(s) homeopático(s) não individualizado(s) não pode ser distinguido do placebo no escopo completo de condições clínicas investigadas** (grifo da autora). Já na análise por subgrupo (ERCs de melhor qualidade), a DMP combinada diminuiu para um valor não significativo, -0,18 (IC95%: -0,46 a 0,09), indicando que **a homeopatia não individualizada não foi diferente do placebo com base em evidências confiáveis** (grifo da autora).

Também foi realizado um expressivo número de revisões sobre condições clínicas específicas. Uma análise de tais estudos, até meados de 2014, foi produzida pela Liga Médica Homeopática Internacional (LMHI) [3]. De acordo com a mesma, essas revisões encontraram resultados favoráveis para a homeopatia em: alergias e infecções de vias aéreas superiores, diarreia infantil, influenza, íleo pós-operatório, doenças reumáticas, rinite alérgica, vertigem e ansiedade. Dado que essa análise está disponível online, remetemos os leitores interessados à consulta direta: <http://www.lmhi.org/downloads/articles/lmhi-sc-framework-2014-june-15-2015.pdf>.

No que segue, realizamos uma atualização dos dados de 2014 até a presente data.

Boehm et al. [16] realizaram um levantamento da bibliografia publicada sobre homeopatia na fibromialgia, localizando 10 relatos de caso, 3 estudos observacionais, 1 estudo clínico não randomizado e 4 ERCs. Ao submeter os últimos à metanálise, observaram que a homeopatia teve efeito na redução do número de pontos sensíveis (DMP: -0,42, IC95%: -0,78 a -0,05; p= 0,03), intensidade da dor (DMP: -0,54; IC95%: -0,97 a -0,10; p= 0,02) e fadiga (DMP: -0,47, IC95%: -0,90 a -0,05; p= 0,03) em comparação ao placebo. Sendo assim, os autores concluíram que existem **“bases suficiente para se discutir os possíveis benefícios da homeopatia para pacientes com fibromialgia”** (grifo da autora).

Banerjee et al. [17] analisaram ERCs envolvendo os efeitos de qualquer modalidade de tratamento homeopático na rinite alérgica, publicados até dezembro de 2015. Os desfechos primários foram: melhora dos sintomas e escore na qualidade de vida global. Foram localizados 11 estudos, dos quais 6 aplicaram isopatia e não foram considerados adequados para inclusão em metanálise. A qualidade geral dos estudos foi baixa e apenas 3 estudos, com qualidade variável, foram incluídos na metanálise, que revelou **resultados favoráveis para a homeopatia no alívio dos sintomas nasais** (risco relativo – RR: 1,48, IC95%: 1,24-1,77 e RR: 1,27, IC95%: 1,10-1,46, respectivamente) **e oculares** (RR: 1,55, IC95%: 1,22-1,80 e RR: 1,37, IC95%: 1,21-1,56, respectivamente) (grifo da autora). No entanto, os autores alertam que a qualidade metodológica baixa ou incerta das evidências demanda cautela na hora de se inferir conclusões sólidas.

Avaliando aspecto interessante, a ocorrência de eventos adversos com o tratamento homeopático também foi objeto de revisão sistemática e metanálise. Em 2016, Stub et al. [18] analisaram ERCs publicados entre 1995-2011, localizando 41 estudos, num total de 6.055 pacientes, sendo que 39 estudos foram incluídos na metanálise. Efeitos adversos foram relatados em 68% das publicações (n= 28), sem diferença significativa com o grupo controle (OR 0,99, IC95% 0,86-1,14). Em outras palavras, como

concluíram os autores, efeitos adversos são comumente relatados em estudos da homeopatia, sendo que **a proporção de pacientes com efeitos adversos é similar entre aqueles tratados com homeopatia e com medicação convencional** (grifo da autora).

### Ensaios clínicos randomizados e controlados (ERCs) recentes

Para completarmos esta descrição sumária dos ensaios clínicos em homeopatia, descrevemos a seguir os ERCs publicados desde 2014 até o presente momento, não incluídos no relatório da LMHI (Tabela 1).

Tabela 1. ERCs da homeopatia publicados de 2014 até a atualidade

Autor/ano	Modelo	Desfechos	Resultados
Teixeira et al., 2017 [19]	Estrogênio 6cH, 18cH e 24cH vs. placebo	Redução dos escores (EVA) global e parciais de dor pélvica associada à endometriose, Inventário de Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI) e qualidade de Vida (SF-36)	POSITIVO Redução do escore global no grupo homeopatia ( $p < 0,001$ ); redução nos escores parciais de dismenorreia ( $p < 0,001$ ), dor pélvica não cíclica ( $p < 0,009$ ) e dor intestinal cíclica ( $p < 0,001$ ); o grupo placebo não apresentou qualquer melhora. O grupo homeopatia apresentou melhora significativa no BDI e em 3 domínios do SF-36 (dor física, vitalidade e saúde mental); o grupo placebo não apresentou qualquer melhora
Sorrentino et al., 2017 [20]	Arnica montana 1000K vs. placebo	Volume de drenagem de sangue/soro, duração da drenagem, dor percebida e hematomas, dias de tratamento após mastectomia total para câncer de mama	MISTO Redução do sangramento e da formação de seroma ( $p = 0,03$ ), sem diferença nos demais desfechos
Chaiet et al., 2016 [21]	Arnica montana vs. placebo	Extensão e intensidade de equimoses após rinoplastia com osteotomia	POSITIVO O grupo intervenção apresentou 16,2%, 39,2% e 20,4% de redução da extensão nos dias 2-3, 7 e 9-10 após a cirurgia, com significância estatística no dia 7 ( $p = 0,097$ ); a intensidade das lesões aumentou 13,1% no dia 1, seguido de redução de 10,9% e 36,3% nos dias 7 e 9-10, com significância estatística no dia 9-10 ( $p = 0,074$ )
Alizadeh Charanabi et al., 2016 [22]	Homeopatia individualizada vs. placebo	Intensidade da dor (EVA) e qualidade de vida (SF-36); uso de analgésicos convencionais em dor menstrual moderada a severa	NEGATIVO Todos os desfechos melhoraram nos 2 grupos, sem diferença entre significativa entre ambos
Jacobs et	Xarope	Mudança nos sintomas de	MISTO

al., 2016 [23]	comercial homeopático vs. placebo, durante 3 dias	IVAS 1 hora depois da dose; escore combinado (secreção nasal, tosse, congestão e espirros) avaliados 2 vezes ao dia, durante 3 dias, numa escala de 4 pontos em crianças de 2 a 5 anos	Não teve diferença nos sintomas 1 hora depois da dose entre os grupos. Espirros, tosse e o escore combinado tiveram melhora significativa no grupo tratado com homeopatia nas 2 primeiras avaliações
Vilhena et al., 2016 [24]	9 medicamentos homeopáticos pré-selecionados vs. placebo	Prevenção de ganho de peso excessivo durante a gravidez em mulheres com transtornos mentais	MISTO Sem diferença no IMC basal e na semana 40 de gravidez. Apgar significativamente melhor aos 5 minutos no grupo tratado com homeopatia
Pedrero- Escala et al., 2016 [25]	Complexo homeopático adjuvante vs. Placebo, durante 3 meses	Evolução clínica (otoscopia pneumática e timpanometria) de crianças (2 meses a 12 anos) com otite média com efusão, tratadas com mucolíticos e corticoides inalatórios	MISTO Sem diferença na proporção de casos curados e frequência de efeitos adversos. O grupo homeopatia teve menos incidência de quadros respiratórios agudos ( $p= 0,009$ )
van Haselen et al., 2016 [26]	Tratamento convencional sintomático sob demanda vs. complexo homeopático (Influcid®) + tratamento convencional, durante 7 dias	Resolução da febre e sintomas de IVAS e Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21 (WURSS-21), em crianças	POSITIVO O grupo homeopatia precisou de menos medicação sintomática. Os sintomas se resolveram significativamente mais rápido ( $p= 0,0001$ ). A proporção de crianças sem febre, após 3º dia, foi maior. Redução significativa do escore total de severidade WURSS-21 ( $p< 0,0001$ )
Siqueira et al., 2016 [27]	Complexo isopático vs. InfluBio (H3N2 diluído na 30d) vs. placebo	Número de episódios de IVAS em 1 ano, em crianças de 1 a 5 anos	POSITIVO Teve diferença significativa entre os 2 grupos tratados com isopatia e o grupo placebo ( $p< 0,001$ ). 30,5% das crianças no grupo placebo tiveram 3 ou mais episódios de IVAS/ano, vs. 1 no grupo InfluBio e nenhuma no grupo do complexo isopático
Zafar et al, 2016 [28]	Chamomilla vs. pentazocina vs. Placebo	Dor no parto em mulheres grávidas sadias	NEGATIVO Sem diferença significativa entre os grupos
Morris et al., 2016 [29]	Fisioterapia padrão vs. complexo homeopático + fisioterapia padrão vs. placebo, durante 6 semanas	Intensidade da dor (EVA); Oswestry Disability Index; amplitude de movimento da coluna lombar; uso de analgésicos; pacientes de ambos os sexos, 45-75 anos, recebendo fisioterapia para osteoartrite	MISTO O grupo homeopatia foi significativamente superior em melhora da dor, funcionamento cotidiano e amplitude de movimento. Sem diferença no uso de analgésicos

Macias-Cortes et al., 2015 [30]	Homeopatia individualizada vs. fluoxetina vs. placebo	Depressão em mulheres peri- e pós-menopáusicas, Hamilton Rating Scale for Depression, Beck Depression Inventory (BDI), escala Greene, taxa de resposta (redução de 50% em relação ao escore basal); taxa de remissão depois de 6 semanas de tratamento	MISTO Homeopatia e fluoxetina melhoraram o escore na escala de Hamilton, em relação ao placebo. Nenhum tratamento modificou o escore no BDI. Só homeopatia melhorou o escore na escala de Greene em comparação ao placebo ( $p=0,02$ ); não houve diferença entre os grupos na taxa de remissão; homeopatia e fluoxetina tiveram significativamente maior taxa de resposta ( $p=0,0$ )
Frass et al., 2015 [31]	Homeopatia individualizada coadjuvante	Estado geral de saúde e bem estar subjetivo em pacientes com câncer, sob tratamento antineoplásico padrão	POSITIVO Melhora significativa do estado geral de saúde no grupo homeopatia ( $p< 0,005$ ) e bem estar subjetivo ( $p< 0,001$ )
Koley et al., 2015 [32]	Homeopatia individualizada vs. placebo	3 EVA (dor, rigidez e perda da função); escore na escala da Osteoarthritis Research Society International depois de 2 meses de tratamento, em pacientes com osteoartrite do joelho.	NEGATIVO Os escores diminuíram significativamente nos 2 grupos ( $p<0,05$ ), sem diferença entre ambos
Peckham et al., 2014 [33]	Cuidados usuais vs. homeopatia + cuidados usuais vs. escuta compreensiva + cuidados usuais	Severidade dos sintomas da síndrome do intestino irritável (SII) com 26 semanas de tratamento	MISTO ANCOVA interino ajustada por severidade dos da SII, idade e ocupação não detectou diferença significativa; o teste post-hoc revelou diferença significativa a favor da homeopatia comparada aos cuidados usuais isoladamente. 62,5% dos pacientes no braço homeopático apresentaram mudanças clinicamente relevantes no escore de severidade da SII (vs. 25,0% no braço cuidados usuais isoladamente)
Danno et al., 2014 [34]	China rubra 7cH + quinina vs. quinina isoladamente; alocação não cega	Frequência de efeitos adversos da quinina em mulheres com > 3 meses de gravidez diagnosticadas com malária (gota espessa)	POSITIVO Menor proporção de pacientes com efeitos adversos no grupo tratado com China rubra nos dias 0 e 6 (53,9% e 23,3%, respectivamente); a proporção de pacientes com efeitos adversos não mudou no grupo controle (85,9% e 82,5%, respectivamente). 72,4% das pacientes no grupo intervenção e 97,2% das pacientes no grupo controle apresentaram pelo

menos 1 efeito adverso ( $p < 0,0001$ )			
Chand et al., 2014 [35]	Tratamento anti-TB padrão + homeopatia individualizada vs. tratamento anti-TB padrão + placebo	Homeopatia coadjuvante no tratamento da TB pulmonar multirresistente: conversão do escarro, ganho de peso, VHS, Hb, Rx tórax	MISTO Sem diferença na conversão do escarro; maior ganho de peso ( $p = 0,071$ ), redução da VHS ( $p = 0,068$ ), aumento da Hb ( $p = 0,440$ ) no grupo tratado com homeopatia; maior proporção de melhora no Rx tórax ( $p = 0,002$ ); taxa de cura 11,4% mais elevada
Chauhan et al., 2014 [36]	Homeopatia individualizada vs. placebo, durante 18 meses	TSH e anticorpos antitireoideos (ATPO) em crianças com hipotireoidismo subclínico (HSC) e tiroidite autoimune (TAI)	POSITIVO Os valores de TSH retornaram à normalidade em maior proporção no grupo tratado com homeopatia ( $p < 0,006$ ). Os valores de ATPO retornaram à normalidade em maior proporção no grupo tratado com homeopatia ( $p < 0,05$ ). 8 crianças no grupo placebo (10,5%) evoluíram para hipotireoidismo clínico
Malapane et al., 2014 [37]	Complexo homeopático vs. placebo, durante 6 dias	Wong-Baker FACES Grading scale; mudança nos sinais e sintomas em crianças, 6 a 12 anos, com amigdalite viral aguda	POSITIVO O grupo tratado com homeopatia manifestou melhora significativa, em comparação aos controles, em: dor associada à amigdalite, dor na deglutição, eritema e inflamação faríngea a tamanho das amígdalas

TB, tuberculose; VHS, velocidade de hemossedimentação; Hb, hemoglobina; Rx, radiografia; EVA, escala visual analógica; IMC, índice de massa corporal; IVAS, infecção das vias aéreas superiores; TSH, hormônio tireoestimulante.,

## Discussão

Das 7 metanálises existentes, 6 são favoráveis à homeopatia, enquanto só a de Shang et al. [11] atribuiu os efeitos clínicos da homeopatia ao efeito placebo. Essa única metanálise teve repercussão desmesurada, levando à afirmação de que “o fim da homeopatia” tinha chegado [38]. No entanto, foi seguida de duras críticas, que mencionamos aqui brevemente. Para uma análise mais detalhada das falhas metodológicas desse estudo, recomendamos o artigo de Eizayaga [39], disponível em português e espanhol nesta mesma revista (<http://aph.org.br/revista/index.php/aph/article/view/262/327>).

Linde e Jonas [40] salientam dois dentre vários “problemas fundamentais” na apresentação e discussão dos resultados. Em primeiro lugar, ausência de descrição dos estudos excluídos e ausência da avaliação da qualidade metodológica e OR de todos os ERCs incluídos no estudo, assim como os 8 estudos incluídos na análise final. Em segundo lugar, dada a abordagem de Shang et al. na análise combinada, a restrição aos estudos maiores produz resultados falso-negativos. Além disso, dado que a análise

principal foi apenas baseada em 8 e 6 estudos (possivelmente não pareados por doenças), o desfecho pode facilmente ser devido ao acaso.

Por sua vez, Walach et al. [41] apontam para o argumento de que o viés de estudos pequenos permeia toda a pesquisa clínica, o que seria um “golpe mortal” para a homeopatia, em vista de que as OR dos estudos maiores converge ao redor de zero, denunciando, novamente, a falta de descrição dos estudos analisados, como para poder se estabelecer se eram realmente representativos da homeopatia, como afirmaram Shang et al. Em contraposição, os 6 estudos de intervenções convencionais foram meticulosamente selecionados.

Por sua vez, Fisher et al. [42] questionam o pareamento dos estudos no quesito qualidade, na medida que foi superior nos estudos homeopáticos. Por outra parte, a conclusão de Shang et al. se baseia em apenas 8 ensaios clínicos, desconhecidos, perguntando “qual seria o resultados se os 21 estudos homeopáticos de alta qualidade tivessem sido incluídos?”. Além disso, Dantas [43] destaca o fato de que o argumento de Shang et al., no sentido de que o tamanho do estudo pode ser uma medida mais precisa da qualidade do estudo do que avaliações formais da qualidade, não tem qualquer fundamentação.

Sinteticamente, os problemas na metanálise de Shang et al. [11] podem ser resumidos, segundo Eizayaga [39], como se segue: 1) fundamentação preconceituosa: a homeopatia é implausível, portanto seus efeitos devem ter outras causas; 2) o fator determinante da qualidade metodológica é o tamanho do estudo; 3) os efeitos observados nos ERCs homeopáticos podem ser explicados através da combinação de deficiências metodológicas e viés nos relatórios, sendo que esses mesmos vieses não explicam os resultados dos ERCs convencionais; 4) seleção arbitrária dos estudos, com grande desequilíbrio, tornando-os não comparáveis, além da inclusão de 3 intervenções convencionais mais tarde proibidas pela Food and Drug Administration dos EUA; 5) subseleção arbitrária na metanálise final, descartando o critério inicialmente estabelecido pelos autores em utilizar ERCs pareados; 6) quando finalmente foram identificados os 8 ERCs homeopáticos utilizados, foi estabelecido que não poderiam ser considerados como representativos da homeopatia.

Um total de 19 ERCs sobre homeopatia, publicados de 2014 até o presente foram localizados na base PubMed. A única publicação disponível, a fim de realizar comparações, é um trabalho de 2015 de Mathie et al. [44], com um escopo mais amplo, com foco no período 1995-2015, objetivando a comparação com o estado da arte em 1994 [45].

A taxa anual identificada por nós (5,43 estudos/ano) é menor do que a indicada por Mathie et al. [44] de 10-12/ano, possivelmente porque limitamos nossa pesquisa à base PubMed e só consideramos estudos controlados (placebo, não tratamento, outro tratamento).

Pouco mais de um terço dos trabalhos testou homeopatia individualizada (n= 7; 36,8%), a vasta maioria utilizou homeopatia não individualizada/complexos, sendo que 1 estudo utilizou isopatia [27] e outro homeopatia semi-individualizada (pré-seleção de 9 medicamentos) [24]. Na análise de Mathie et al. [44], quase a metade dos estudos testaram homeopatia individualizada (45,30%).

Na nossa série, só 15,79% (3/19) dos estudos apresentaram resultados negativos, os demais tiveram resultados positivos (n= 8; 42,10%) ou mistos (n= 8; 42,10%), ou seja, pelo menos um dos desfechos considerados mostrou resultado positivo. Na série de Mathie et al. [44], 44,44% (16/36) apresentaram resultados positivos, 30,55% (11/36) negativos e 25,0% (9/36) foram inconclusivos. Esses dados sugerem a possível ocorrência de viés de publicação. Naturalmente, conclusões mais sólidas só poderão ser estabelecidas em revisões sistemáticas com análise de viés. Não houve diferença considerável entre resultado e tipo de homeopatia utilizada (individualizada, não individualizada, semi-individualizada ou isopatia).

## Conclusões

Com base nas evidências disponíveis, levando-se em consideração apenas aquelas de maior nível (revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados e controlados), não se pode afirmar que os efeitos da homeopatia sejam exclusivamente efeito placebo. Ao contrário, efeitos específicos foram identificados. Na medida em que o mecanismo da ação da homeopatia vai se tornando cada vez mais plausível (cf. demais artigos publicados no presente dossiê), as dúvidas ainda existentes quanto à eficácia e efetividade clínica da homeopatia devem ser progressivamente resolvidas.

## Referências

1. Bornhöft G, Matthiesen PF (eds). *Homeopathy in healthcare: effectiveness, appropriateness, safety, costs*. Berlin: Springer; 2011.
2. Oxford Centre for Evidence-based medicine. Levels of evidence (March 2009). Disponível em: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> Acesso em: 27/5/17.
3. Manchanda RK, ed. *Scientific framework of homeopathy: evidence-based homeopathy*. Revised edition after the 69<sup>th</sup> LMHI Congress. 2014. Disponível em: [www.lmhi.org/downloads/articles/lmhi-sc-framework-2014-june-15-2015.pdf](http://www.lmhi.org/downloads/articles/lmhi-sc-framework-2014-june-15-2015.pdf) Acesso em 25/5/17.
4. Homeopathy Research Institute. CORE-Hom. Disponível em: <https://www.hri-research.org/resources/research-databases/core-hom/> Acesso em 25/5/17.
5. Kleijnen J, Knipschild P, Riet G ter. Clinical trials of homeopathy. *BMJ*. 1991;302:316-23.
6. Boissel JP, Cucherat M, Haugh M, Gauthier E. Critical review on the effectiveness of homeopathy: overview of the data from homeopathic medicine trials. Report to the Commission of European Communities. Brussels, 1996.
7. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JR. Evidence of clinical efficacy of homeopathy: a meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56:27-33.
8. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *The Lancet*. 1997;350(9081):834-43.
9. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):227-9.
10. Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J Altern Complement Med*. 1998;4(4):371-88.

11. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005;366:726-32.
12. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:142.
13. Mathie RT, Ramparsad N, Legg LA, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2017;6:63.
14. The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. Atualizado em março de 2011. Disponível em: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_9/9\\_2\\_3\\_2\\_the\\_standardized\\_mean\\_difference.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_9/9_2_3_2_the_standardized_mean_difference.htm) Acesso em: 25/5/17.
15. Faraone SV. Interpreting estimates of treatment effects. *PT*. 2008;33(12):710-711.
16. Boehm K, Raak C, Cramer H, Lauche R, Ostermann T. Homeopathy in the treatment of fibromyalgia: a comprehensive literature review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2014;22(4):731-42.
17. Banerjee K, Mathie RT, Costello EC, Howick J. Homeopathy for allergic rhinitis. *J Altern Complement Med*. 2017, Feb. 16, Epub ahead of print. doi: 10.1089/acm.2016.0310.
18. Stub T, Musial F, Kristoffersen AA, Alraek T, Liu J. Adverse effects of homeopathy, what do we know? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2016;26:146-63.
19. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:48-55.
20. Sorrentino L, Piraneo S, Riggio E, et al. Is there a role for homeopathy in breast cancer surgery? A first randomized clinical trial on treatment with Arnica montana to reduce postoperative seroma and bleeding in patients undergoing total mastectomy. *J Intercult Ethnopharmacol*. 207;6(1):1-8.
21. Chaiet SR, Marcus BC. Perioperative Arnica montana for reduction of ecchymosis in rhinoplasty surgery. *Ann Plast Surgery*. 2016;76(5):477-82.
22. Alizadeh Charandabi SM, Biglu MH, Yousefi Rad K. Effect of homeopathy on pain intensity and quality of life of students with primary dysmenorrhea: a randomized controlled study. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(9):e30902.
23. Jacobs J, Taylor JA. A randomized clinical trial of a homeopathic syrup in the treatment of cold symptoms in young children. *Complement Ther Med*. 2016;29:229-34.
24. Vilhena EC, Castilho EA. Homeopathic treatment of overweight and obesity in pregnant women with mental disorders: a double-blind, controlled clinical trial. *Altern Ther Health Med*. 2016;22(53):14-22.
25. Pedrero-Escalas MF, Jimenez-Antolin J, Lassaletta L, Diaz-Saez G, Gavilan J. Hospital clinical trial: homeopathy (Agraphis nutans 5CH, Thuja occidentalis 5CH, Kalium muriaticum 9CH and Arsenicum iodatum 9CH) as adjuvant, in children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;88:217-23.
26. van Haselen R, Thinesse-Mallwitz M, Maidannyk V, et al. The effectiveness and safety of a homeopathic medicinal product in pediatric upper respiratory tract infections with fever: a randomized controlled trial. *Glob Pediatr Health*. 2016;3:2333794X16654851.
27. Siqueira CM, Homsani F, da Veiga VF, et al. Homeopathic medicines for prevention of influenza and acute respiratory tract infections in children: blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2016;105(1):71-7.

28. Zafar S, Najam Y, Hafeez A. A randomized controlled trial comparing pentazocine and Chamomilla recutita for labor pain relief. *Homeopathy*. 2006;105(1):66-70.
29. Morris M, Pellow J, Solomon EM, Tsele-Tebakang T. Physiotherapy and a homeopathic complex for chronic low-back pain due to osteoarthritis: a randomized controlled pilot study. *Altern Ther Health Med*. 2016;22(1):48-56.
30. Macias-Cortes EC, Llanes-Gonzalez L, Aguilar-Faisal L, Asbun-Bojalil J. Individualized homeopathic treatment and fluoxetine for moderate to severe depression in peri and postmenopausal women (HOMDEP-MENOP study): a randomized, double-dummy, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118440.
31. Frass M, Friehs H, Tallinger C, et al. Influence of adjunctive homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients: a pragmatic randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2015;23(3):309-17.
32. Koley M, Saha S, Ghosh S. A double-blind, randomized, placebo-controlled feasibility study evaluating individualized homeopathy in managing pain of knee osteoarthritis. *J Evid Based Complement Altern Med*. 2015;20(3):186-91.
33. Peckham EJ, Retton C, Raw J, et al. Interim results of a randomized controlled trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome. *Homeopathy*. 2014;103(3):172-7.
34. Danno K, Rerolle F, de Sigalony S, Colas S, Terzan L, Bordet MF. China rubra for side-effects of quinine: a prospective, randomised study in pregnant women with malaria in Cotonou, Benin. *Homeopathy*. 2014;103(3): 165-71.
35. Chand KS, Manchanda RK, Mittal R, Batra S, Banavaliker JN, De I. Homeopathic treatment in addition to standard care in multi drug resistant pulmonary tuberculosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2014;103(2):97-107.
36. Chauhan VK, Manchanda RK, Narang A, et al. Efficacy of homeopathic intervention in subclinical hypothyroidism with or without autoimmune thyroiditis in children: an exploratory randomized controlled study. *Homeopathy*. 2014;103(4):224-31.
37. Malapane E, Solomon EM, Pellow J. Efficacy of a homeopathic complex on acute viral tonsillitis. *J Altern Complement Med*. 2014;20(11):168-73.
38. Editorial. The end of homeopathy. *Lancet*. 2005;366(9487):690.
39. Eizayaga J. The Lancet e o proclamado fim da homeopatia: revisão crítica da publicação de Shang et al (2005) e dos artigos relacionados subsequentes. *Rev Homeop*. 2013;16:17-38.
40. Linde K, Jonas W. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005;366(9503):2081-2.
41. Walach H, Jonas W, Lewith G. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005;366(9503):2081.
42. Fisher P, Berman B, Davidson J, Reilly D, Thompson T. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005;366(9503):2082-3.
43. Dantas F. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005;366(9503):2083.
44. Mathie RT. Controlled clinical studies of homeopathy. *Homeopathy*. 2015;104:328-32.
45. Haidvogl M. Clinical studies of homeopathy: the problem of a useful design. In: Endler, Schulte, ed. Ultra high dilution physiology and physics. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994, pp. 121-28.

## Estrogênio potencializado no tratamento homeopático da dor pélvica associada à endometriose: Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado

Marcus Zulian Teixeira<sup>1</sup>, Sérgio Podgaec<sup>2</sup>, Edmund Chada Baracat<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança do estrogênio potencializado em comparação com o placebo no tratamento homeopático da dor pélvica associada à endometriose (DPAE). **Desenho do estudo:** Ensaio randomizado, duplo-cego e placebo-controlado de 24 semanas de duração, que incluiu 50 mulheres com idade entre 18-45 anos de idade, diagnóstico de endometriose infiltrativa profunda com base em ressonância magnética nuclear ou ultrassonografia transvaginal após preparo intestinal e escore  $\geq 5$  na escala analógica visual (EAV: intervalo de 0 a 10 pontos) para DPAE. Estrogênio potencializado (12cH, 18cH e 24cH) ou placebo foi administrado 2 vezes ao dia por via oral. A medida de desfecho primário foi a mudança na severidade da DPAE com base no escore global e parcial (EAV) entre as semanas 0-24, determinado pela diferença entre a pontuação média de 5 modalidades de dor pélvica crônica (dismenorreia, dispareunia de profundidade, dor pélvica acíclica, dor intestinal cíclica e/ou dor urinária cíclica). Os desfechos secundários foram: diferença nos escores médios para qualidade de vida (SF-36), sintomas de depressão (Inventário de Depressão de Beck, IDB) e sintomas de ansiedade (Inventário de Ansiedade de Beck, IAB). **Resultados:** O escore global da DPAE (EAV: intervalo de 0 a 50 pontos) diminuiu 12,82 pontos ( $p < 0,001$ ) no grupo tratado com o estrogênio potencializado (dinamizado) entre as semanas 0-24. O grupo que usou o estrogênio potencializado também exibiu redução nos escores parciais (EAV: intervalo de 0 a 10 pontos) de 3 modalidades de DPAE: dismenorreia (3,28;  $p < 0,001$ ), dor pélvica acíclica (2,71;  $p = 0,009$ ) e dor intestinal cíclica (3,40;  $p < 0,001$ ). O grupo placebo não apresentou quaisquer alterações significativas nos escores global ou parciais da DPAE. Além disso, o grupo com estrogênio potencializado mostrou melhora significativa em 3 dos 8 domínios do SF-36 (dor corporal, vitalidade e saúde mental) e nos sintomas de depressão (IDB). O grupo placebo não mostrou qualquer melhora significativa nesses desfechos secundários. Esses resultados demonstraram a superioridade do estrogênio potencializado em comparação ao placebo. Alguns efeitos adversos foram associados com o estrogênio dinamizado. **Conclusões:** Estrogênio potencializado (12cH, 18cH e 24cH) na dose de 3 gotas 2 vezes ao dia durante 24 semanas foi significativamente mais eficaz que o placebo na redução da dor pélvica associada à endometriose. **Registro do estudo:** ClinicalTrials.gov Identificador: [NCT02427386](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427386).

### Palavras-chave

- 
- Reedição de “Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2017;211:48-55” com permissão de Elsevier. Disponível em: [http://www.ejog.org/article/S0301-2115\(17\)30060-X/fulltext](http://www.ejog.org/article/S0301-2115(17)30060-X/fulltext)
  - Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. · Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa, Hospital Albert Einstein, São Paulo, Brasil.
  - Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. ☐ [mzulian@usp.br](mailto:mzulian@usp.br).

Homeopatia; Endometriose; Dor pélvica; Remédio homeopático; Efeito rebote; Placebo; Ensaio clínico controlado aleatório

## **Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study**

### **Abstract**

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of potentized estrogen compared to placebo in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain (EAPP). **Study design:** The present was a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial that included 50 women aged 18-45 years old with diagnosis of deeply infiltrating endometriosis based on magnetic resonance imaging or transvaginal ultrasound after bowel preparation, and score  $\geq 5$  on a visual analogue scale (VAS: range 0 to 10 points) for endometriosis-associated pelvic pain. Potentized estrogen (12cH, 18cH and 24cH) or placebo was administered twice daily per oral route. The primary outcome measure was change in the severity of EAPP global and partial scores (VAS) from baseline to week 24, determined as the difference in the mean score of five modalities of chronic pelvic pain (dysmenorrhea, deep dyspareunia, non-cyclic pelvic pain, cyclic bowel pain and/or cyclic urinary pain). The secondary outcome measures were mean score difference for quality of life assessed with SF-36 Health Survey Questionnaire, depression symptoms on Beck Depression Inventory (BDI), and anxiety symptoms on Beck Anxiety Inventory (BAI). **Results:** The EAPP global score (VAS: range 0 to 50 points) decreased by 12.82 ( $p < 0.001$ ) in the group treated with potentized estrogen from baseline to week 24. Group that used potentized estrogen also exhibited partial score (VAS: range 0 to 10 points) reduction in three EAPP modalities: dysmenorrhea (3.28;  $p < 0.001$ ), non-cyclic pelvic pain (2.71;  $p = 0.009$ ), and cyclic bowel pain (3.40;  $p < 0.001$ ). Placebo group did not show any significant changes in EAPP global or partial scores. In addition, the potentized estrogen group showed significant improvement in three of eight SF-36 domains (bodily pain, vitality and mental health) and depression symptoms (BDI). Placebo group showed no significant improvement in this regard. These results demonstrate superiority of potentized estrogen over placebo. Few adverse events were associated with potentized estrogen. **Conclusions:** Potentized estrogen (12cH, 18cH and 24cH) at a dose of 3 drops twice daily for 24 weeks was significantly more effective than placebo for reducing endometriosis-associated pelvic pain. Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT02427386](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427386).

### **Keywords**

Homeopathy; Endometriosis; Pelvic pain; Homeopathic remedy; Rebound effect; Placebo; Randomized controlled trial

## Introdução

A endometriose é uma entidade clínica estrogênio-dependente, caracterizada pela implantação de tecido endometrial em localizações extrauterinas, afetando em torno de 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva [1,2]. Enquanto o diagnóstico de certeza requer cirurgia e biópsia, os métodos não invasivos para o diagnóstico da endometriose profunda, tais como a ressonância magnética nuclear (RMN ou RM) e a ultrassonografia transvaginal (USTV) após preparo intestinal apresentam precisão bastante elevada quando realizados por profissionais experientes [3-10].

A dor pélvica associada à endometriose (DPAE) engloba dismenorreia, dispareunia de profundidade, dor pélvica acíclica, dor intestinal cíclica e/ou dor urinária cíclica. O tratamento clínico usual inclui anti-inflamatórios, contraceptivos orais combinados e progestágenos. Embora parcialmente eficaz, a maioria dessas opções está associada a eventos adversos sistêmicos, enquanto a necessidade da administração regular ou repetida dificulta a aceitabilidade em longo prazo, resultando em diminuição da aderência e da eficácia [11,12].

Assim como outras terapêuticas alternativas ou complementares [13], a homeopatia pode representar uma opção de tratamento para mulheres com endometriose sintomática. O modelo teórico-prático que fundamenta a terapêutica homeopática baseia-se em quatro pilares: similitude terapêutica (*similia similibus curantur* ou ‘semelhante cura semelhante’); ensaios patogenéticos homeopáticos (semelhantes aos ensaios clínicos farmacológicos fase 1); uso de medicamentos potencializados ou dinamizados (preparados através de diluições e succussões seriadas); e individualização do tratamento (seleção dos medicamentos segundo a totalidade de sinais e sintomas característicos exibidos por cada paciente).

Na prática clínica homeopática, são prescritos aos indivíduos doentes os medicamentos que causaram sinais e sintomas semelhantes quando previamente experimentados em indivíduos saudáveis (também chamados efeitos primários, diretos ou patogenéticos dos medicamentos) com o intuito de despertar uma reação homeostática (efeito secundário, rebote ou paradoxal) do organismo contra seus próprios distúrbios [14,15]. Qualquer substância (natural ou sintética) pode ser usada como medicamento homeopático, desde que provoque efeitos patogenéticos (ou eventos adversos, segundo a farmacologia moderna) semelhantes em indivíduos saudáveis.

Para ampliar a abrangência do tratamento pela similitude terapêutica, desde 2003, vimos propondo a sistematização de um método para empregar o efeito rebote dos fármacos modernos de forma curativa. Nesse contexto, estamos sugerindo a utilização homeopática dos fármacos modernos, administrando drogas que causam eventos adversos semelhantes à totalidade sintomática característica dos pacientes, em doses ultradiluídas (ou seja, dinamizações ou potências homeopáticas), com o intuito de despertar uma reação curativa (homeostática, rebote ou homeopática) do organismo [16-18]. A referida proposta está detalhada e disponível em um site bilíngue de livre de acesso (<http://www.novosmedicamentoshomeopaticos.com>) [19].

No presente artigo, descrevemos os resultados da aplicação do método acima mencionado no tratamento homeopático individualizado da DPAE, em conformidade com um protocolo pré-estabelecido [20,21]. Segundo esse protocolo, propomos o uso

do estrogênio potencializado (dinamizado) no tratamento da DPAE, em vista deste hormônio causar, como eventos adversos (ou efeitos patogenéticos), um conjunto de sinais e sintomas muito semelhante aos da síndrome da endometriose, incluindo hiperplasia endometrial, dor pélvica, depressão, ansiedade, insônia e enxaqueca, dentre outros.

## Materiais e métodos

### Desenho do estudo

O estudo consistiu de um ensaio clínico randomizado de 24 semanas de duração em que investigamos a eficácia e a segurança de 3 dinamizações homeopáticas de estrogênio (12cH, 18cH e 24cH) ou placebo (proporção 1:1). As potências foram administradas sequencialmente a cada 8 semanas para mulheres com dor pélvica associada a lesões de endometriose profunda e refratárias (total ou parcialmente) aos tratamentos convencionais (terapia hormonal e/ou anti-inflamatórios não esteroides). As participantes foram recrutadas em 2014 na Unidade de Endometriose da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde o estudo foi realizado. O protocolo de pesquisa teve aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição (CAPPesq-HCFMUSP) e todas as participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE).

### Participantes

A Tabela 1 mostra os critérios de inclusão primários (relacionados à endometriose). Pacientes que preencheram esses critérios foram analisadas segundo os critérios de inclusão secundários (homeopáticos) (*a priori* ou pré-individualização das pacientes quanto aos eventos adversos causados pelo estrogênio, i.e., os efeitos patogenéticos do estrogênio). Entre as pacientes que preencheram os critérios de inclusão primários, apenas aquelas que exibiram um conjunto de sinais e sintomas semelhantes aos correspondentes eventos adversos causados pelo estrogênio (ansiedade, depressão, insônia, enxaqueca e constipação, dentre outros) foram selecionadas para participar do estudo. Descrita em detalhes no referido protocolo [21], a individualização do medicamento de acordo com a semelhança dos sinais e sintomas do paciente é uma condição *sine qua non* para que a reação homeostática curativa seja despertada pelas doses infinitesimais (eficácia clínica) e deve ser incluída obrigatoriamente em todos os ensaios clínicos homeopáticos [22].

Tabela 1. Critérios de inclusão primários (relacionados à endometriose)

- Idade de 18-45 anos
- Diagnóstico de endometriose infiltrativa profunda baseado na história clínica e na demonstração das lesões na RMN ou no USTV após preparo intestinal
- Ausência de sinais clínicos ou laboratoriais de menopausa ou falência ovariana prematura
- Presença de dor pélvica crônica refratária à terapia convencional (um ano de uso, pelo menos)
- Pontuação  $\geq 5$  em EVA para DPAE (intervalo de 0 a 10 pontos; 0: ausência de dor, 10: dor insuportável)

RMN, ressonância magnética nuclear; USTV, ultrassonografia transvaginal; EVA, escala visual analógica; DPAE, dor pélvica associada à endometriose.

### ***Preparação do medicamento homeopático (estrogênio dinamizado)***

O estrogênio dinamizado foi preparado a partir do 17-beta-estradiol valerato (lote #12030691A, Pharma Nostra, São Paulo, Brasil, 2011) em conformidade com a Farmacopeia Homeopática Brasileira [23]. Os 3 primeiros passos consistiram em trituração seriada do 17-beta-estradiol misturado com lactose, seguido por diluição 1:100 (cada diluição agitada ou sucussionada 100 vezes) até atingir as potências 12cH, 18cH e 24cH. O medicamento foi disponibilizado na forma líquida (solução hidroalcoólica a 30%) em frascos de 30 ml, incluindo um conta-gotas.

### ***Randomização e cegamento***

As participantes foram alocadas aleatoriamente para receber estrogênio dinamizado ou placebo na proporção 1:1. A sequência de randomização foi criada por um supervisor independente, usando um gerador de números aleatórios. Tanto o médico-investigador quanto as participantes foram cegados quanto às intervenções (estrogênio dinamizado ou placebo) durante o estudo e a análise dos dados. Para preservar o cegamento, ambas as intervenções eram indistinguíveis na aparência e no sabor.

### ***Intervenções***

Cada participante alocada no grupo de tratamento ativo (*verum*) recebeu um frasco do 17-beta-estradiol dinamizado, enquanto as participantes alocadas no grupo placebo receberam frascos idênticos contendo apenas solução hidroalcoólica. Após a avaliação inicial e a entrega do primeiro frasco da medicação homeopática (potência 12cH) ou placebo na primeira consulta, as participantes foram avaliadas pelo médico-investigador a cada 8 semanas (consultas 2, 3 e 4) ao longo do período do estudo (24 semanas). Na 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> consultas, as participantes receberam novos frascos do medicamento homeopático (2<sup>a</sup> consulta, semana 8, potência 18cH; 3<sup>a</sup> consulta, semana 16, potência 24cH) ou placebo. O estudo terminou na semana 24 (4<sup>a</sup> consulta), quando os desfechos finais foram avaliados. Estrogênio dinamizado ou placebo foi administrado na dose de 3 gotas 2 vezes ao dia (a cada 12 h). O cumprimento do tratamento foi avaliado com base no retorno dos frascos usados.

Todas as participantes permaneceram sob os cuidados de seus ginecologistas e nenhuma alteração na medicação concomitante (terapia hormonal e/ou anti-inflamatórios não esteroides) foi autorizada ao longo do período de estudo, para evitar uma possível interferência desta variável com os desfechos avaliados.

### ***Desfechos***

O desfecho primário consistiu na diferença na intensidade da dor pélvica, determinada pelas modificações nas pontuações da EVA (intervalo de 0 a 10 pontos) para 5 modalidades de DPAE (dismenorreia, dispareunia de profundidade, dor pélvica acíclica, dor intestinal cíclica e/ou dor urinária cíclica). A pontuação (escore) foi analisada por modalidades individuais (escore parcial da DPAE: intervalo de 0 a 10) e

globalmente (escore global da DPAE: intervalo de 0 a 50) no início do estudo (semana 0, 1<sup>a</sup> consulta) e semanas 8 (2<sup>a</sup> consulta), 16 (3<sup>a</sup> consulta) e 24 (4<sup>a</sup> consulta).

Os desfechos secundários consistiram em diferença nas pontuações para: domínios de qualidade de vida, segundo o Questionário de Qualidade de Vida SF-36 [24,25]; sintomas depressivos, segundo o Inventário de Depressão de Beck (IDB; intervalo de 0 a 63) [26]; e sintomas de ansiedade, segundo o Inventário de Ansiedade de Beck (IAB; intervalo de 0 a 63) [27]. Os desfechos secundários foram avaliados no início (semana 0, 1<sup>a</sup> consulta) e ao final do estudo (semana 24, 4<sup>a</sup> consulta).

### **Eventos adversos**

A incidência e a gravidade dos eventos adversos foram avaliadas em cada consulta e registradas em ficha *ad hoc*. Apenas os eventos adversos ausentes no histórico médico prévio das participantes foram considerados como potencialmente relacionados aos medicamentos e/ou suspensão do tratamento.

### **Tamanho da amostra**

O tamanho da amostra foi calculado com base no desfecho primário, ou seja, alterações na pontuação da EVA para DPAE entre o início do estudo (1<sup>a</sup> consulta) e a semana 24 (4<sup>a</sup> consulta). Com tratamento convencional [28], o escore diminuiu em 2,58 pontos, em média. No presente estudo (placebo-controlado), considerou-se que o escore de dor deveria diminuir 2,16 pontos para se atingir a mesma diferença. Com 80% de poder e nível de significância de 5%, o número mínimo de participantes para um teste bicaudal [29] deveria ser de 23 por grupo. Considerando uma taxa de abandono esperada de 10%, o tamanho da amostra final foi estimado em 50 participantes (25 pacientes por grupo).

### **Análise dos dados**

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva e um fluxograma CONSORT [30,31] foi elaborado para descrever o fluxo das participantes ao longo do estudo. Os dados foram submetidos a análise por intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP) com nível de significância de 5% (intervalo de confiança de 95%). A medida dos desfechos primários foi a variação média do escore de dor (EVA) entre as avaliações inicial (basal) e final (semana 24) por meio de análise de covariância ajustada para os escores basais. O mesmo método foi usado para a avaliação dos desfechos secundários (escores do SF-36, IDB e IAB).

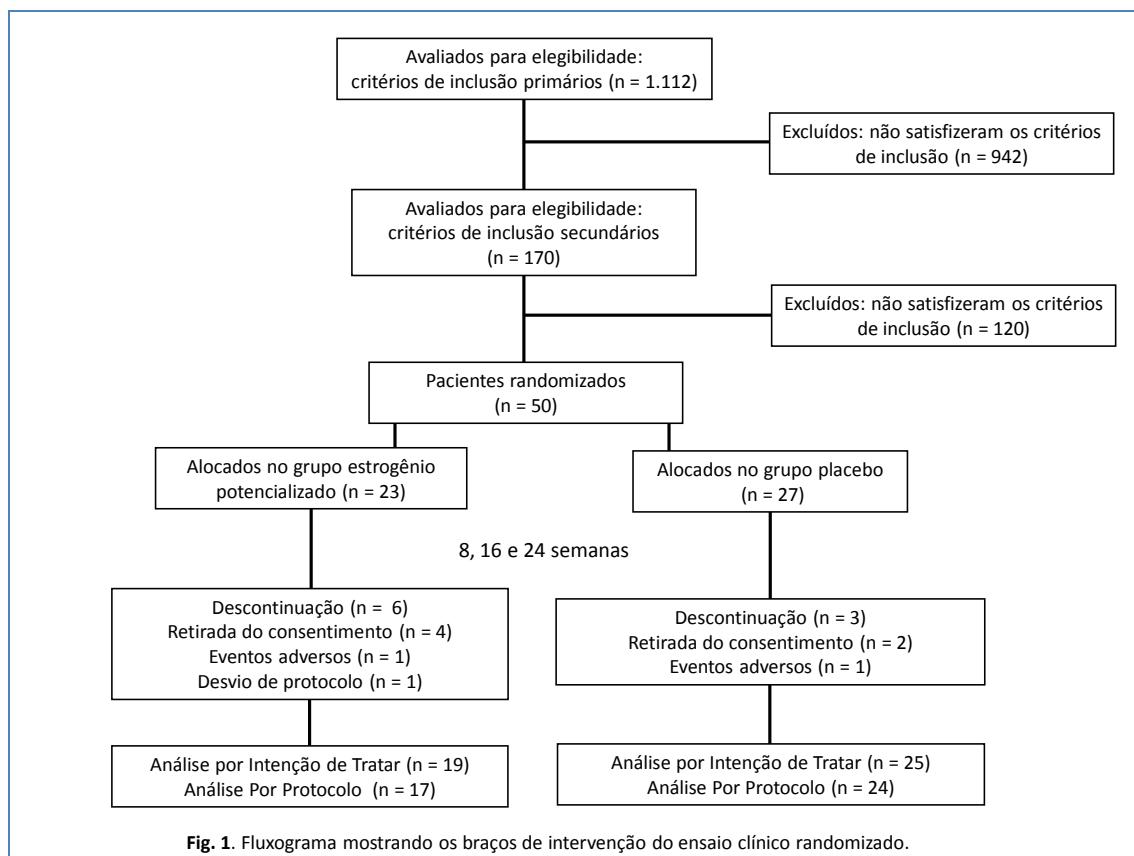
Os dados foram analisados por grupo e ao longo do acompanhamento através da média e desvio ou o erro padrão [29]. Comparações entre grupos e momentos foram realizadas por meio de equações de estimação generalizadas com matriz de correlações autorregressivas de primeira ordem, distribuição marginal normal e função de ligação de identidade [32]. Medidas de desfechos que mostraram significância estatística foram submetidas às comparações múltiplas de Bonferroni [33] para estabelecer entre quais grupos e momentos ocorreram as diferenças nos sintomas e nas escalas. Os resultados foram descritos como média ou diferença média (DM) e desvio ou erro padrão.

## Resultados

### ***Características das participantes***

Um total de 1.112 prontuários foi analisado; 170 pacientes preencheram os critérios de inclusão primários. Cinquenta delas também preencheram os critérios de inclusão secundários e foram randomizadas para receber as intervenções propostas ( $n= 23$ , estrogênio dinamizado;  $n= 27$ , placebo). Destas, 44 participantes foram incluídas na análise por ITT ( $n= 19$ , estrogênio dinamizado;  $n= 25$ , placebo). Com uma taxa de abandono de 18%, o estudo foi completado por 41 participantes ( $n= 17$ , estrogênio dinamizado;  $n= 24$ , placebo), que foram incluídas na análise PP. A Figura 1 mostra as principais razões para a descontinuação do estudo.

As características demográficas e da doença, incluindo a média dos escores na EVA (escores globais e parciais de DPAE) foram bastante similares nos 2 grupos no início do estudo (Tabela 2). Como única exceção, o grupo tratamento apresentou escores basais significativamente superiores aos do grupo placebo nas escalas de dismenorreia, dor intestinal cíclica e depressão. A maioria das participantes de ambos os grupos apresentaram escores elevados de dor e lesões de endometriose profunda, com elevado acometimento de retossísmoide. As participantes aderiram amplamente ao tratamento, conforme atestaram os frascos devolvidos.

**Tabela 2.** Características demográficas e severidade da doença no início do estudo

Parâmetros	Estrogênio dinamizado (n = 23)	Placebo (n = 27)	p
Idade (anos; média ± DP)	34,3 ± 5,0	35,3 ± 4,9	0,499
Localização das lesões endometriais (n; %)			0,449
Retrocervical	7 (30,4)	11 (40,7)	
Retossísmoide	16 (69,9)	16 (59,3)	
Escore global de DPAE (EVA: 0-50 pontos; média ± DP)	33,7 ± 8,5	29,4 ± 7,7	0,065
Escore parcial de DPAE (EVA: 0-10 pontos; média ± DP)			
Dismenorreia	8,3 ± 2,5	7,6 ± 2,2	<b>0,044</b>
Dispareunia profunda	8,0 ± 2,7	6,9 ± 2,0	0,166
Dor pélvica acíclica	8,1 ± 2,5	7,1 ± 1,7	0,126
Dor intestinal cíclica	7,7 ± 2,3	5,9 ± 3,2	<b>0,027</b>
Dor urinária cíclica	4,1 ± 3,6	3,9 ± 3,6	0,863
SF-36 (pontos; média ± DP)			
Capacidade funcional	46,3 ± 23,6	54,4 ± 21,5	0,208
Aspectos físicos	40,2 ± 40,4	22,2 ± 32,8	0,096
Dor corporal	22,1 ± 14,8	28,4 ± 10,9	0,091
Estado geral da saúde	34,5 ± 14,5	35,9 ± 14,6	0,734
Vitalidade	26,5 ± 17,1	25,6 ± 12,0	0,816
Aspectos sociais	32,1 ± 19,9	40,7 ± 15,7	0,091
Aspectos emocionais	26,1 ± 34,8	25,9 ± 37,4	0,842

Saúde mental	$30,6 \pm 18,5$	$36,9 \pm 14,5$	0,185
IDB (0-63 pontos; média $\pm$ DP)	$30,0 \pm 13,2$	$22,8 \pm 6,6$	<b>0,025</b>
IAB (0-63 pontos; média $\pm$ DP)	$27,0 \pm 11,1$	$26,1 \pm 12,2$	0,782

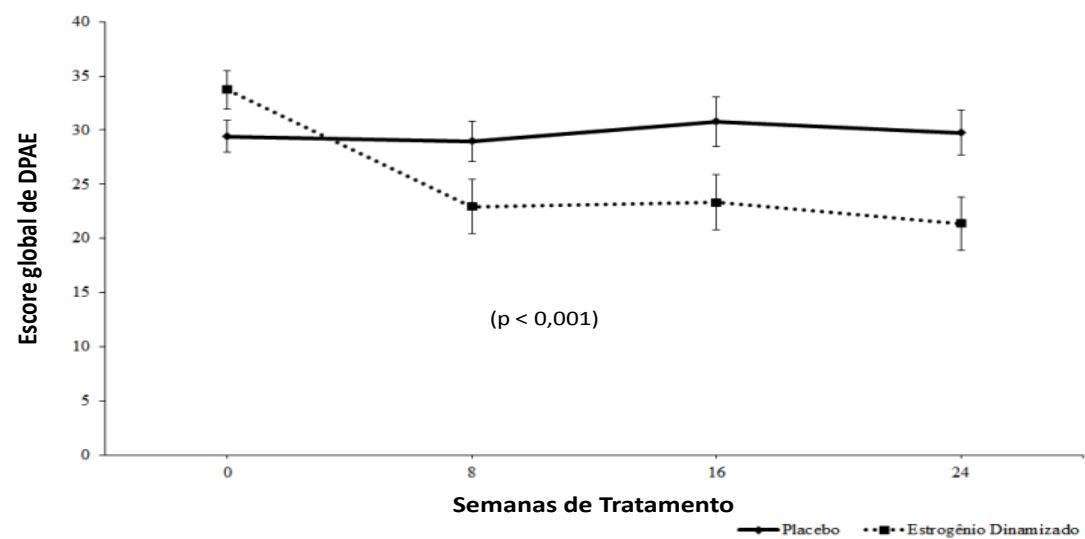
Escore de DPAE, escore de dor pélvica associada à endometriose; EVA, escala visual analógica; DP, desvio padrão; SF-36, Questionário de Qualidade de Vida SF-36; IDB, Inventário de Depressão de Beck; IAB, Inventário de Ansiedade de Beck; p, nível de significância,  $\leq 0,05$ .

### Medidas de desfecho primário

O estrogênio dinamizado foi significativamente superior ao placebo na redução dos escores globais e parciais de DPAE, nas análises por ITT e PP.

*Mudança no escore global de DPAE (EVA: intervalo de 0 a 50 pontos)*

Na análise por ITT para o período completo de tratamento (semanas 0-24), o estrogênio dinamizado teve associação com redução clinicamente significativa do escore global de DPAE (DM 12,82; IC95% 6,74-18,89;  $p < 0,001$ ). O placebo não teve associação com qualquer alteração significativa. Resultados semelhantes também foram observados na análise PP (DM 12,03; IC95% 5,32-18,74;  $p < 0,001$ ) (Figura 2).

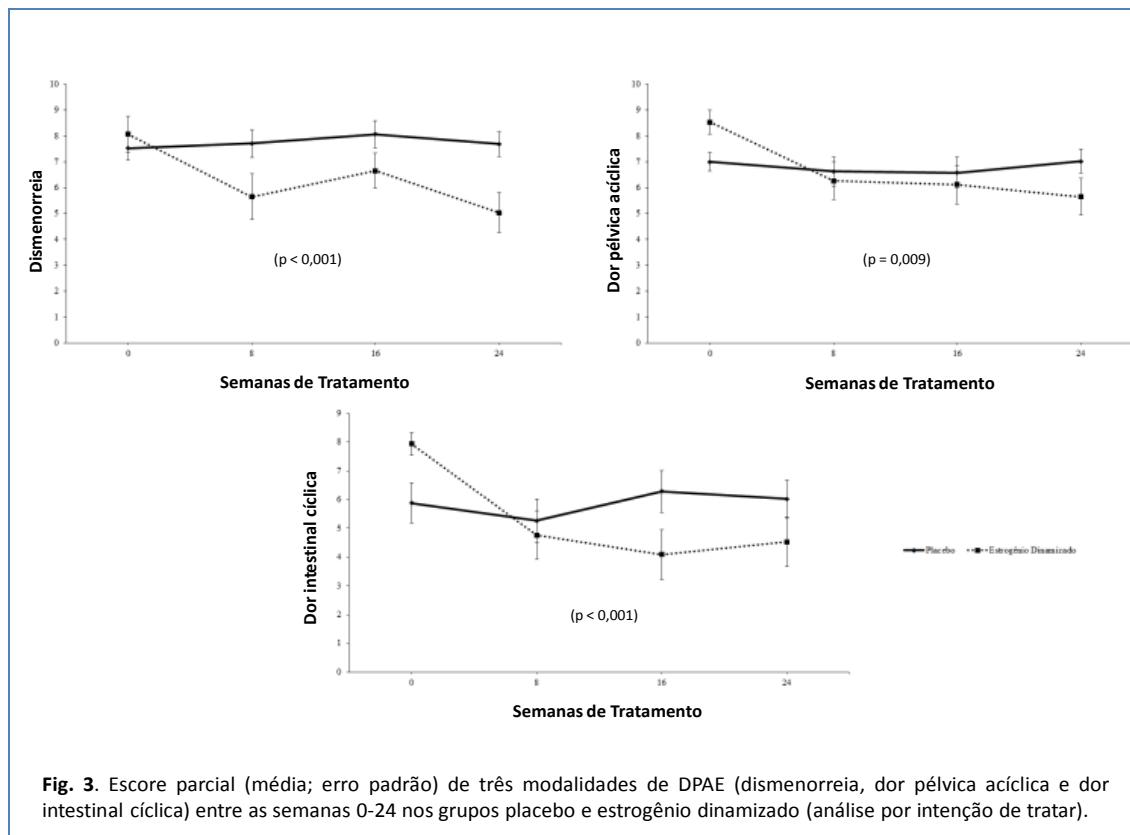


**Fig. 2.** Escore global de DPAE (média; erro padrão) entre os momentos basal e final (semanas 0-24) nos grupos placebo e estrogênio potencializado (dinamizado) (análise por intenção de tratar).

Também nos períodos intermediários, o estrogênio dinamizado teve associação com redução significativa no escore global de DPAE na análise por ITT: 0-8 semanas (DM 9,93; IC95% 6,23-13,63;  $p < 0,001$ ) e 0-16 semanas (DM 10,60; IC95% 5,51-15,68;  $p < 0,001$ ). Resultados semelhantes também foram observados na análise PP. O placebo não mostrou qualquer mudança significativa.

*Mudança nos escores parciais de DPAE (EVA: intervalo de 0 a 10 pontos)*

Na análise por ITT para o período completo de tratamento (semanas 0-24), o estrogênio dinamizado teve associação com redução clinicamente significativa dos escores parciais de DPAE: dismenorreia (DM 3,28; IC95% 1,04-5,52;  $p < 0,001$ ), dor pélvica acíclica (DM 2,71; IC95% 0,36-5,05;  $p = 0,009$ ) e dor intestinal cíclica (DM 3,40; IC95% 1,12-5,68;  $p < 0,001$ ). Resultados semelhantes também foram observados na análise PP. O placebo não evidenciou qualquer mudança significativa (Figura 3).



**Fig. 3.** Escore parcial (média; erro padrão) de três modalidades de DPAE (dismenorreia, dor pélvica acíclica e dor intestinal cíclica) entre as semanas 0-24 nos grupos placebo e estrogênio dinamizado (análise por intenção de tratar).

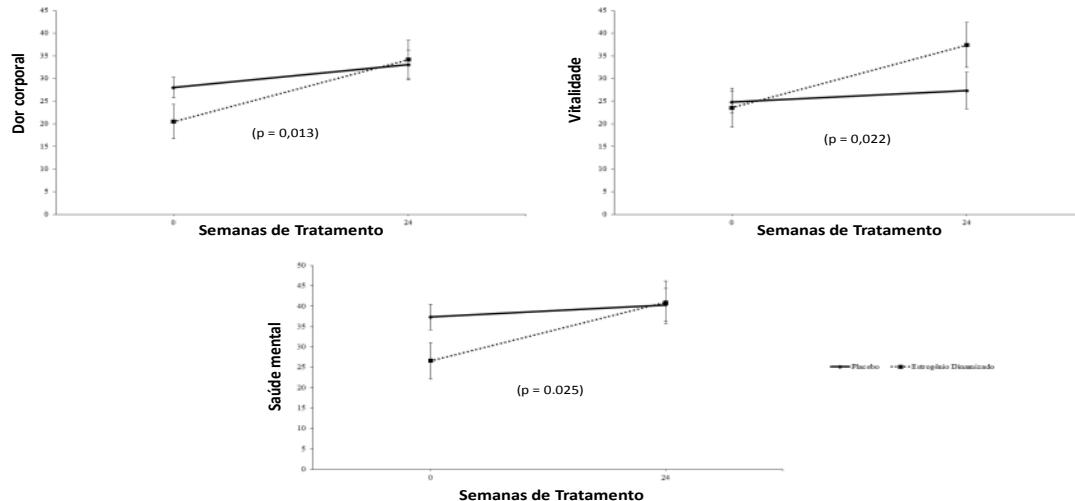
### **Medidas de desfecho secundário**

As medidas de desfecho secundário foram submetidas à análise PP (semanas 0 e 24).

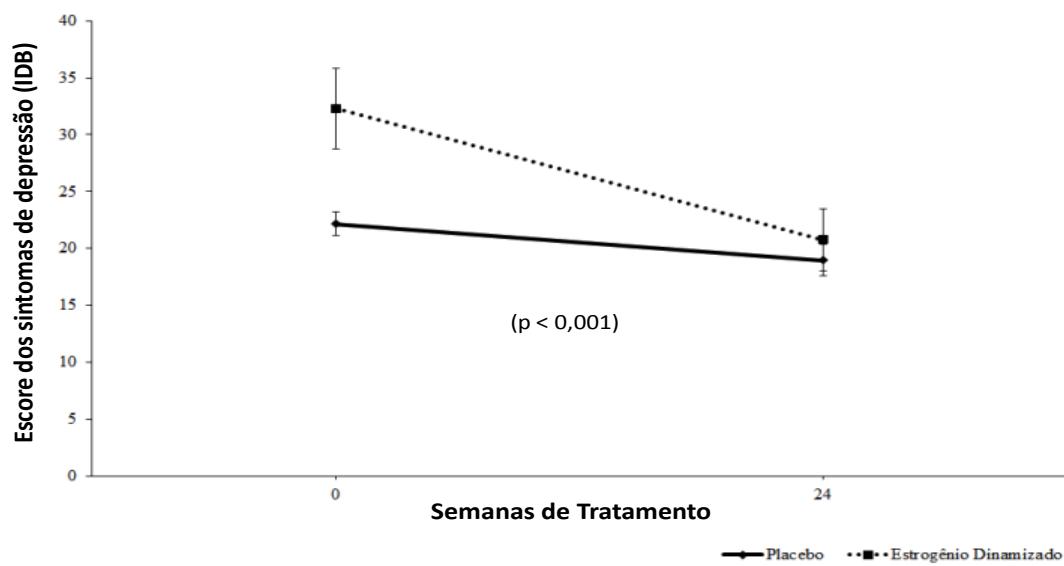
Com relação à qualidade de vida, o grupo com estrogênio dinamizado exibiu melhora significativa em 3 dos 8 domínios do SF-36: dor corporal (DM -13,71; IC95% -25,49 a -1,92;  $p = 0,013$ ), vitalidade (DM -13,82; IC95% -26,38 a -1,27;  $p = 0,022$ ) e saúde mental (DM -14,35; IC95% -27,58 a -1,12;  $p = 0,025$ ). O grupo placebo não mostrou qualquer melhora significativa (Figura 4).

Os sintomas de depressão (escore no IDB) mostraram melhora significativa apenas no grupo do estrogênio dinamizado (DM 11,53; IC95% 4,16-18,90;  $p < 0,001$ ) (Figura 5).

Os sintomas de ansiedade (escore do IAB) mostraram melhora significativa em ambos os grupos (DM 5,43; IC95% 2,11-8,74;  $p= 0,001$ ).



**Fig. 4.** Escore (média; erro padrão) de três domínios do SF-36 (dor corporal, vitalidade e saúde mental) nos momentos basal (semana 0) e final (semana 24) nos grupos placebo e estrogênio dinamizado (análise por protocolo).



**Fig. 5.** Escore (média; erro padrão) dos sintomas de depressão (IDB) nos momentos basal (semana 0) e final (semana 24) nos grupos placebo e estrogênio dinamizado (análise por protocolo)..

### Eventos adversos

Evento adverso relacionado à suspensão do medicamento ocorreu em apenas 1 paciente do grupo estrogênio dinamizado (sangramento vaginal anormal). Possíveis eventos adversos relacionados aos medicamentos ocorreram em 4 pacientes do grupo estrogênio dinamizado (nasofaringite, leucorreia e diarreia) e 11 pacientes do grupo placebo (cefaleia, nasofaringite, aftas, náuseas, dor de estômago, leucorreia, cistite, constipação, líquen plano e herpes simplex).

### Discussão

No presente estudo, a análise por protocolo e por intenção de tratar demonstrou redução significativa na DPAE (escores global e parciais, segundo EAV) após 24 semanas de tratamento com 3 dinamizações homeopáticas do 17-beta-estradiol (12cH, 18cH e 24cH) em comparação ao placebo. A presença de endometriose profunda, altos escores basais de DPAE e refratariedade ao tratamento convencional denotam um alto grau de severidade da doença antes do tratamento e também apontam para a relevância da resposta terapêutica observada.

Em função da necessidade do tratamento global na síndrome da endometriose [34], a melhora observada na qualidade de vida (SF-36) e nos sintomas de depressão (IDB) das participantes indica que o estrogênio dinamizado pode ser benéfico para o tratamento desta condição. Acrescentando a segurança (poucos eventos adversos com intensidade leve a moderada) e o baixo custo do tratamento homeopático, a homeopatia pode ser adicionada ao tratamento convencional da endometriose como um recurso terapêutico complementar [13], analogamente ao que ocorre com outras doenças (infecções do trato respiratório superior, alergias respiratórias, diarreia da infância, otite média aguda, síndrome pré-menstrual, fibromialgia, síndrome da fadiga crônica e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, dentre outras) e em conformidade com evidências demonstradas em revisões sistemáticas e metanálises [35-40].

Na comparação da resposta terapêutica das 3 dinamizações do 17-beta estradiol usadas consecutivamente, encontramos uma melhora inicial mais significativa (12cH) seguida por efeito contínuo e progressivo (18cH e 24cH), indicando eficácia terapêutica independentemente da dinamização utilizada.

Em relação à randomização inicialmente proposta (proporção 1:1), vale esclarecer que os grupos não ficaram homogêneos (estrogênio dinamizado: n=23; placebo: n=27) porque foi feita uma escala de randomização para 60 pacientes (superior aos 2 grupos de 23 pacientes, conforme o cálculo amostral mínimo) em vista de eventuais perdas de seguimento. No entanto, com o término do prazo estipulado para o recrutamento, foi preciso interrompê-lo quando de atingiu o número de 50 pacientes, favorecendo o desequilíbrio entre as amostras ao final do estudo, mas que não comprometeu os resultados, tendo em vista que a amostra mínima necessária foi atingida no menor dos grupos (n = 23) [41].

Como citado anteriormente na análise da normalidade basal (Tabela 2), o grupo tratamento apresentou escores significativamente superiores ao grupo placebo nas escalas de dismenorreia ( $p= 0,044$ ), dor intestinal cíclica ( $p= 0,027$ ) e depressão ( $p=$

0,025). Vale ressaltar que, embora as pacientes do grupo estrogênio dinamizado fossem, nesses 3 aspectos, mais graves do que as pacientes do grupo placebo, apresentaram melhora significativa após a intervenção homeopática, ao contrário das pacientes do grupo placebo, aspecto que pode ser considerado como um indicativo adicional de eficácia do tratamento proposto. [41]

Como limitações do estudo, o tamanho da amostra foi pequeno e a duração do tratamento e do seguimento foi curta. Outro ponto diz respeito aos critérios de inclusão, como o requerido diagnóstico de endometriose baseado em métodos de imagem, ou seja, RMN ou USTV após preparo intestinal, que foram selecionados em função da sua alta precisão quando realizados por radiologistas experientes [5-10]. Enquanto as limitações derivadas do pequeno tamanho amostral podem ser minimizadas com a replicação do referido protocolo em estudos multicêntricos e/ou com amostras maiores, a taxa de abandono (18%) aponta para a dificuldade em se manter pacientes com doença grave e refratária ao tratamento convencional em um ensaio clínico randomizado durante longo período de tempo. Estudos observacionais futuros com amostras maiores e com tratamento/seguimento em longo prazo podem consolidar os resultados encontrados. Além disso, métodos de imagem também podem ser incluídos em estudos mais duradouros para quantificar uma possível redução dos focos endometriais extrauterinos ao longo do tratamento.

Enquanto a ausência na literatura de estudos semelhantes dificultou o cálculo do tamanho amostral, os resultados aqui relatados facilitarão esta estimativa em estudos futuros. Como aspecto importante, enfatizamos a nossa preocupação com a qualidade metodológica do protocolo em questão, que nos levou a cumprir rigorosamente os critérios de inclusão/exclusão e os métodos de randomização e cegamento das participantes, assim como as técnicas para a coleta, o registro e a análise dos dados.

Para concluir, no presente estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, o estrogênio dinamizado teve associação com significativa melhora na DPAE, na qualidade de vida e nos sintomas de depressão em mulheres com endometriose profunda. O estrogênio dinamizado pode representar um tratamento complementar eficaz e bem tolerado para a dor pélvica e os sintomas mentais da síndrome da endometriose.

### **Interesses concorrentes**

O presente estudo é o projeto de pesquisa de pós-doutorado de Marcus Zulian Teixeira no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### **Contribuições dos autores**

Todos os autores participaram na elaboração do projeto de estudo, redação do manuscrito e discussão crítica, assumindo igual responsabilidade perante o manuscrito. MZT, SP e ECB executaram os passos necessários para a aprovação do projeto. MZT recrutou e tratou as pacientes. MZT, SP e ECB tiveram acesso a todos os dados e participaram da análise e da interpretação dos mesmos.

## Fonte de financiamento

O presente estudo não teve nenhuma fonte de financiamento.

## Declaração de conflito de interesses

MZT, SP, e ECB não têm nenhum interesse comercial, financeiro, e/ou outro relacionamento com fabricantes de produtos farmacêuticos, material de laboratório e/ou dispositivos médicos, ou com provedores comerciais de serviços relacionados à medicina.

## Agradecimentos

Agradecemos à farmacêutica homeopata Márcia Aparecida Gutierrez (Farmácia Homeopática Sensitiva, São Paulo, Brasil) pela preparação e fornecimento gratuito dos medicamentos homeopáticos utilizados no presente estudo.

## Referências

1. Bellelis P, Dias Jr JA, Podgaec S, Gonzalez M, Baracat EC, Abrao MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis - a case series. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56:467-71.
2. Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, et al. Pain typology and incident endometriosis. *Hum Reprod.* 2015;30:2427-38.
3. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod.* 2003;18:760-6.
4. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2005;11:595-606.
5. Abrao MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 2007;22:3092-7.
6. Goncalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Averbach M, Abrão MS. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104:156-60.
7. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod.* 2010;25:665-71.
8. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:257-63.
9. Vimercati A, Achilarre MT, Scardapane A, et al. Accuracy of transvaginal sonography and contrast-enhanced magnetic resonance-colonography for the presurgical staging of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:592-603.
10. Menakaya U, Infante F, Condous G. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28:3162-3.

11. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:243-55.
12. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29:400-12.
13. Johnson NP, Hummelshøj L; WorldEndometriosisSociety Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28:1552-68.
14. Teixeira MZ. Scientific evidence of the homeopathic epistemological model. *Int J High Dilution Res.* 2011;10: 46-64.
15. Teixeira MZ. Rebound effect of modern drugs: serious adverse event unknown by health professionals. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59:629-38.
16. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses.* 2003;60:276-83.
17. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy.* 2011;100:244-52.
18. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med.* 2013;5:270-8.
19. Teixeira MZ. New Homeopathic Medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira; 2010. Disponível em: <http://www.newhomeopathicmedicines.com>.
20. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Homeopathic treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02427386. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02427386>.
21. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Homeopathy.* 2016;105:240-9.
22. Teixeira MZ, Guedes CH, Barreto PV, Martins MA. The placebo effect and homeopathy. *Homeopathy.* 2010; 99:119-29.
23. Farmacopeia Homeopática Brasileira [Brazilian homeopathic pharmacopoeia]. 3rd edn. Brasília: Anvisa; 2011. Disponível em:  
[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/3a\\_edicao.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/3a_edicao.pdf).
24. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473e483.
25. Ciconelli RM, Ferra MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36) [Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure]. *Rev Bras Reumatol.* 1999;39:143e150.
26. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual of Beck Depression Inventory - II. San Antonio: Psychological Corporation (Harcourt Brace and Company); 1996.
27. Beck AT, Steer RA. Beck Anxiety Inventory manual. San Antonio: Psychological Corporation (Harcourt Brace and Company); 1993.
28. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril.* 2011;95:492e496.
29. Kirwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics. 2<sup>nd</sup> ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2006.
30. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials e The CONSORT statement. *JAMA.* 1996;276:637e639.
31. Dean ME, Coulter MK, Fisher P, Jobst KA, Walach H. Reporting data on homeopathic treatments (RedHot): a supplement to CONSORT. *Homeopathy.* 2007;96:42e45.

32. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. New York: Chapman and Hall; 1989.
33. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. Applied linear statistical models. 4th edn. Illinois: Richard D. Irwin; 1996.
34. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20:2698-704.
35. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*. 1997;350:834-43.
36. Jacobs J, Jonas WB, Jiménez-Pérez M, Crothers D. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and meta-analysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:229-34.
37. Coulter MK, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005648.
38. Davidson JR, Crawford C, Ives JA, Jonas WB. Homeopathic treatments in psychiatry: a systematic review of randomized placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:795-805.
39. Hahn RG. Homeopathy: meta-analyses of pooled clinical data. *Forsch Komplementmed*. 2013;20:376-81.
40. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:142.
41. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Reply to "Letter to the Editor" by Moran et al. "Comment on 'Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study'". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;214:195-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.047.

## Estudo clínico, duplo-cego, randomizado, em crianças com amigdalites recorrentes submetidas a tratamento homeopático\*

Sergio E. Furuta<sup>1</sup>, Luc L.M. Weckx<sup>2</sup>, Claudia R. Figueiredo<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança do tratamento homeopático em crianças com amigdalite recorrente, com indicação cirúrgica. **Métodos:** Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, em que foram incluídas 40 crianças com idade variando de 3 a 7 anos; 20 crianças foram tratadas com medicação homeopática individualizada e 20 crianças receberam placebo. A duração do estudo de cada paciente foi de 4 meses. A avaliação dos resultados foi clínica, por meio de questionário padrão, de exame otorrinolaringológico, no primeiro e no último dia do tratamento. Utilizou-se como critério de amigdalites de repetição a ocorrência de 5 a 7 episódios de amigdalites agudas ao ano. **Resultados:** Das 18 crianças que completaram o tratamento homeopático, 14 não apresentaram nenhum episódio de amigdalite aguda bacteriana; das 15 crianças que receberam placebo por 4 meses, 5 pacientes não apresentaram amigdalite, com diferenças estatisticamente significantes ( $p= 0,015$ ). Nenhum dos pacientes apresentou efeitos colaterais aos medicamentos prescritos. **Conclusões:** O tratamento homeopático foi eficaz nas crianças com amigdalites recorrentes, quando comparado ao placebo, excluindo 14 crianças (78%) da indicação cirúrgica. O medicamento homeopático não provocou eventos adversos nas crianças.

### Palavras-chave

Homeopatia; Amigdalite recorrente; Crianças; Ensaio clínico controlado aleatório

## Randomized, double-blind trial on the efficacy of homeopathic treatment in children with recurrent tonsillitis

### Abstract

**Objective:** The efficacy and security of homeopathic treatment was investigated on children with recurrent tonsillitis justifying surgery. **Methods:** Prospective, randomized, double-blind clinical trial that included 40 children between ages of 3 to 7 years old, 20 children were treated with homeopathic medication and 20 children with placebo. The duration of the study of each child was 4 months. The evaluation of the results was clinical, by means of a standard questionnaire and clinical examination on the first and last day of treatment. Recurrent tonsillitis was defined as 5 to 7 episodes of bacterial acute tonsillitis per year. **Results:** From the group of 18 children who completed homeopathic treatment, 14 did not present any episode of acute bacterial tonsillitis; from the group of 15 children who received placebo 5 patients did not present

\* Artigo originalmente publicado em Revista de Homeopatia 2007;70:21-26.

· Mestre em Homeopatia pela Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo; pesquisador homeopata da Disciplina de ORL Pediátrica da EPM/UNIFESP; especialista em Pediatria e Homeopatia; Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP); Professor titular do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Escola Paulista de Medicina/UNIFESP; · Doutora em medicina pela Escola Paulista de Medicina/UNIFESP; especialista em Otorrinolaringologia e Homeopatia. ☐ [s.furuta@uol.com.br](mailto:s.furuta@uol.com.br)

tonsillitis; this difference was statistically significant ( $p= 0,015$ ). None of the patient exhibited side effects. Conclusions: homeopathic treatment was effective in the children with recurrent tonsillitis compared to placebo, 14 children (78%) were no longer indicated surgery. Homeopathic treatment was not associated with adverse events.

**Keywords**

Homeopathy; Recurrent tonsillitis; Children; Randomized controlled trial

## Introdução

A amigdalite aguda é um processo inflamatório infeccioso agudo das tonsilas palatinas e a antibioticoterapia têm sido comumente indicada. Na primeira metade do século, a amigdalectomia e a adenoidectomia chegaram a ser indicadas aos mínimos sintomas, até como cirurgia de rotina para quase todas as doenças de crianças. A partir dos anos 60, estudos mostraram a ineficácia da cirurgia em muitos casos, surgindo dúvidas sobre a indicação cirúrgica. Nessa época, iniciaram-se as pesquisas sobre o papel imunológico das estruturas do anel linfático de Waldeyer, tornando a indicação cirúrgica mais conservadora e criteriosa [1].

A homeopatia, criada pelo médico alemão Samuel Hahnemann em 1796, tem sido utilizada com sucesso pelos homeopatas na prevenção e tratamento das doenças das tonsilas palatinas e faríngea reduzindo o número de pacientes com indicação cirúrgica [2]. Entretanto, a literatura a respeito da eficácia do medicamento homeopático é escassa. No Brasil a homeopatia é reconhecida como especialidade médica pela Associação Médica Brasileira desde 1979 e pelo Conselho Federal de Medicina desde 1980. Porém, sabe-se que a homeopatia foi introduzida no Brasil na época do Império. A primeira escola de formação homeopática, a Escola Homeopática do Brasil, foi fundada no Rio de Janeiro em 1845 pelo médico francês Benoit Mure e o cirurgião português João Vicente Martins, reconhecida pelo governo imperial em 1846. O governo imperial oficializou as farmácias homeopáticas em 1880, através do decreto 9.554. Somente em 1952, a lei 1.552 tornou obrigatório o ensino de noções de farmacotécnica homeopática nas faculdades de farmácia do país [3].

Homeopatia (grego *homoiós* = semelhante + *páthos* = doença ou sofrimento) designa a ciência terapêutica baseada na lei natural de cura *Similia similibus curenur* (semelhantes curados pelos semelhantes). Representa um método terapêutico que permite um confronto de semelhança entre os sintomas de um doente com os obtidos pela experimentação de uma substância em indivíduos aparentemente sadios e sensíveis. Essa substância, medicamento homeopático, recebeu a denominação de simillimum ou remédio 'de fundo' e farmacologicamente é preparada sob a forma de ultradiluição [4].

Os princípios da homeopatia são: 1) lei da semelhança; 2) experimentação no homem sadio (as experimentações das drogas não devem ser em doentes ou animais, mas em homens sadios e sensíveis. O conjunto de manifestações apresentadas durante a experimentação recebe o nome de patogenesia); 3) remédio único (utilizar um único medicamento, o simillimum); e 4) dose mínima (medicamento diluído e dinamizado). [5]

Os medicamentos homeopáticos não são simples diluições de uma substância ao infinito. Cada vez que o medicamento é diluído ele é também agitado vigorosamente, mecanismo denominado sucussão. Acredita-se que esta agitação 'desperga' uma energia medicamentosa latente (dinamização). Provêm dos três reinos: vegetal, mineral e animal. A preparação medicamentosa geralmente é feita nas escalas decimal e centesimal. Na escala decimal, dilui-se uma parte da substância básica em 9 partes de um veículo e agita-se (sucussão) 100 vezes (1d). O veículo geralmente é o álcool etílico a 30%. Na escala centesimal, a diluição é feita com uma parte da substância

básica em 99 partes de veículo e succussiona-se 100 vezes (1cH = 1 centesimal hahnemaniana).

Define-se medicamento isopático, segundo a Farmacopeia Homeopática Brasileira [6], como preparações medicamentosas de uso homeopático obtidas a partir de produtos biológicos, quimicamente indefinidos, secreções, excreções, tecidos e órgãos, patológicos ou não, produtos de origem microbiana e alérgenos. Segundo Costa [7], isopatia é o método de curar as doenças por meio dos seus agentes causais manipulados mediante técnica homeopática (dinamizados). O mesmo autor preconiza a associação da homeopatia e isopatia nos tratamentos, utilizando três medicamentos para um mesmo paciente: (a) medicamento baseado na totalidade sintomática do paciente, o remédio constitucional, ou 'de fundo', ou 'sósia' medicamentoso homeopático; (b) remédio episódico ou sindrômico, isto é, aquele que corresponde aos sintomas agudos, mais incomodativos, geralmente localizados, normalmente um remédio específico para a patologia física, dentro de uma conduta organicista; e (c) medicamento etiopatogênico e/ou fisiopatológico da doença; conforme o caso clínico a saber: c.1) nosódios – isopáticos não lisados ou destruídos, e/ou vivos específicos, dinamizados, autógenos; c.2) alérgenos ou mediadores dinamizados; e c.3) organoterápicos dinamizados. Denomina-se nosódio (grego *nosos*: doença), o medicamento preparado segundo a farmacotécnica homeopática, com produtos patológicos vegetais, animais ou de uma cultura bacteriana<sup>8</sup>.

Este estudo, duplo-cego, randomizado, visou avaliar a eficácia e segurança do tratamento homeopático em crianças com indicação cirúrgica de amigdalectomia por infecções recorrentes.

## Casuística

Foram selecionados 40 pacientes do ambulatório da Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina/ UNIFESP e do Hospital São Paulo, no período de março/2000 a setembro/2001, com faixa etária de 3 a 7 anos, com indicação cirúrgica de amigdalectomia por infecções de repetição, aguardando vaga para cirurgia. Excluíram-se deste estudo pacientes com doenças sistêmicas e com imunodeficiências.

Considerou-se como amigdalite aguda bacteriana o conjunto de sintomas: dor de garganta, febre ( $>37,8^{\circ}$  C), adinamia, odinofagia, inapetência e aumento dos linfonodos cervicais, associados ao exame físico que deveria mostrar hiperemia, edema e exsudato purulento [9]. Quanto à frequência das crises, foi considerado como pacientes com amigdalite aguda de repetição os que apresentaram 5 a 7 episódios de amigdalite aguda por ano [10].

A amostra foi dividida e randomizada em dois grupos duplo-cegos: Grupo I - 20 crianças com diagnóstico de amigdalite recorrente, submetidas a tratamento homeopático, por 4 meses; Grupo II - 20 crianças com diagnóstico de amigdalite recorrente, submetidas a tratamento com placebo, por 4 meses.

Os pais ou responsáveis pelo paciente foram informados do objetivo do estudo e obtido o consentimento escrito dos mesmos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo - EPM.

## Métodos

O tratamento homeopático constou da administração de 3 medicamentos, para todos os pacientes do grupo I, baseado na experiência pessoal de Costa [7] e Linhares [2]: 1) medicamento constitucional do paciente, também conhecido homeopaticamente como '*simillimum*' ou 'de fundo', individualizado, baseado nas semelhanças físicas e mentais do paciente, obtidas na anamnese, na potência de 30cH em dose única, reavaliado a cada 4 semanas, por 4 meses. Utilizou-se o programa de informática Repertório Homeopático Digital II [11] para auxiliar na determinação do medicamento *simillimum*; 2) medicamento baseado nas características orgânicas, locais, das tonsilas palatinas, *Baryta carbonica* na potência 6cH, diariamente, por 4 meses; e 3) medicamento isopático, composto por *Streptococcus* beta hemolítico, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e Amígdala, manipulados segundo a técnica homeopática na potência 21cH, diariamente, por 4 meses.

Os pacientes do grupo II receberam placebo como se fosse o medicamento constitucional do paciente em dose única, placebo como se fosse *Baryta carbonica* diariamente e placebo como se fosse o composto *Streptococcus* beta hemolítico, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e Amígdala, diariamente, por 4 meses.

O pesquisador e o paciente não sabiam se o medicamento administrado era homeopático ou placebo. A listagem dos medicamentos randomizados foi feita pelo farmacêutico homeopata, responsável pela confecção dos medicamentos e só foi divulgada após o término do tratamento de todos os pacientes. O placebo foi constituído por álcool etílico a 30%, que foi o veículo do medicamento homeopático. A função do álcool é de conservante. Todos os medicamentos utilizados neste estudo estão de acordo com a Farmacopeia Homeopática Brasileira [6].

A avaliação clínica constou de questionário padrão, em que os pacientes foram, mensalmente e por 4 meses, indagados sobre o número e a intensidade dos episódios de amigdalites de repetição. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação otorrinolaringológica, que constou de exame otorrinolaringológico (oroscopia, rinoscopia anterior e otoscopia) no primeiro e no último dia de tratamento, realizado por um otorrinolaringologista da Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina/ UNIFESP.

Os pacientes que apresentaram crises agudas de amigdalite bacteriana foram medicados com antimicrobianos. No final do estudo, todos os pacientes que mantiveram a indicação cirúrgica foram encaminhados para cirurgia.

No método estatístico, foi aplicado o teste exato de Fisher ou uma extensão para tabelas maiores que 2x2, tendo-se fixado como nível de significância o valor 0,05 ou 5%, assinalando-se com um asterisco (\*) os valores significantes.

## Resultados

Foram recrutadas, inicialmente, 40 crianças com diagnóstico de amigdalite recorrente com indicação cirúrgica, mas fizeram o acompanhamento por 4 meses 33 pacientes, sendo 20 (61%) do sexo feminino e 13 (39%) do sexo masculino, com idades variando de 3 a 7 anos

Ocorreram 7 desistências, sendo 2 no grupo I, medicação homeopática, e 5 no grupo II, placebo. As 2 desistências no grupo medicação homeopática foram por morar longe, com dificuldade de condução (casos 24 e 37). No grupo placebo foram por mudança de cidade (caso 4), amigdalite e antecedente de convulsão febril (caso 22) e causa ignorada (casos 14, 27, 37).

Os medicamentos homeopáticos, prescritos individualmente pelo princípio da similitude para as crianças do grupo I foram: *Lycopodium clavatum*, *Pulsatilla nigricans*, *Lachesis muta*, *Belladonna*, *Nux vomica* e *Phosphorus*. (gráfico 1)

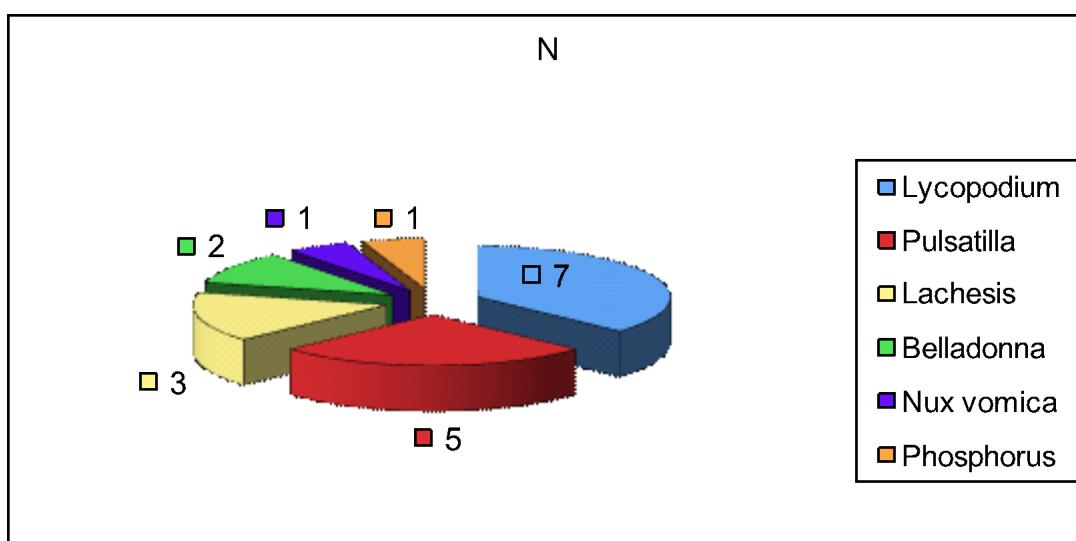


Gráfico 1. Medicamentos prescritos / amigdalite recorrente / Grupo I

No grupo tratado com medicamento homeopático (grupo I), 4 pacientes (22%) apresentaram amigdalite aguda, tendo sido submetidos a antibioticoterapia, e 14 pacientes (78%) não tiveram amigdalite (tabela 1; gráficos 2 e 3).

No grupo II (placebo) ocorreram amigdalites em 10 pacientes (67%), os quais foram submetidos a tratamento com antibiótico (gráficos 2 e 4). Não tiveram amigdalite, 5 pacientes (33%).

A análise estatística mostrou diferença significativa ( $p= 0,015$  ou 1,5%\*), indicando que houve uma eficácia maior no grupo submetido a tratamento homeopático. Não ocorreram eventos adversos nos pacientes dos grupos I e II, relativos à utilização dos medicamentos homeopáticos e placebo.

Tabela 1. Evolução dos pacientes, com amigdalite recorrente; Teste exato de Fisher:  $p=0,015$  ou 1,5%\*

Grupo	Não houve amigdalite	Houve amigdalite	Total
Placebo	5	10	15
Medicação	14	4	18
Total	19	14	33

Gráfico 2. Evolução dos pacientes com amigdalite recorrente no grupo homeopático e no grupo placebo. Teste exato de Fisher:  $p=0,015$  ou 1,5%\*

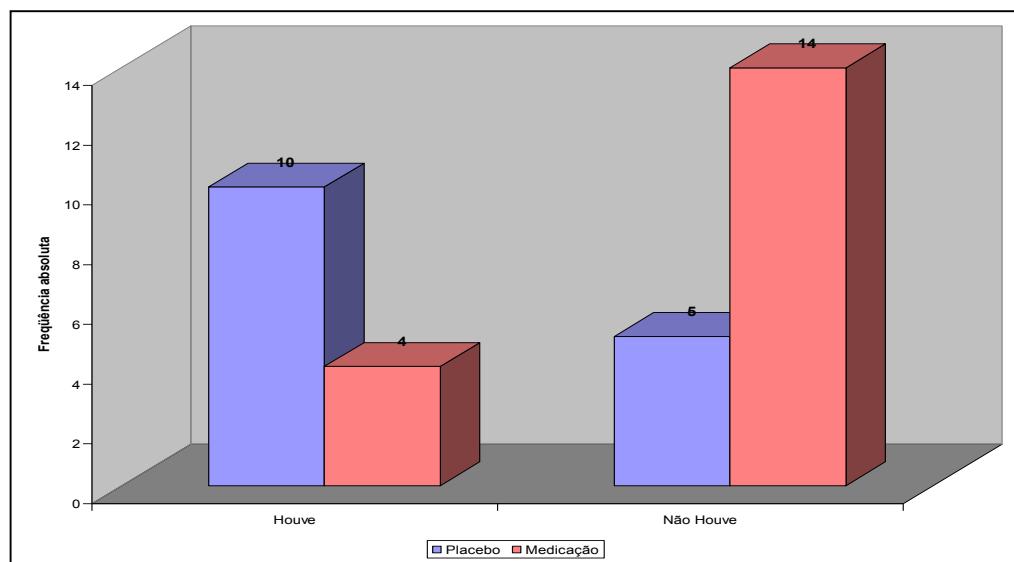


Gráfico 3. Amigdalite recorrente: Evolução dos pacientes do grupo I - Ocorrência de amigdalite

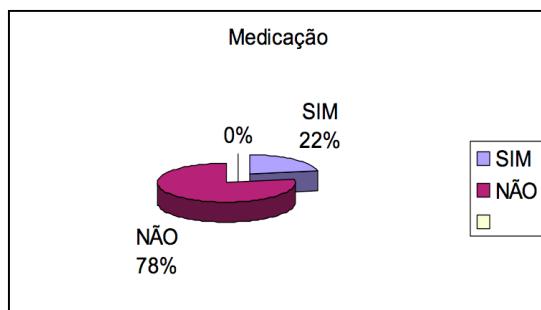
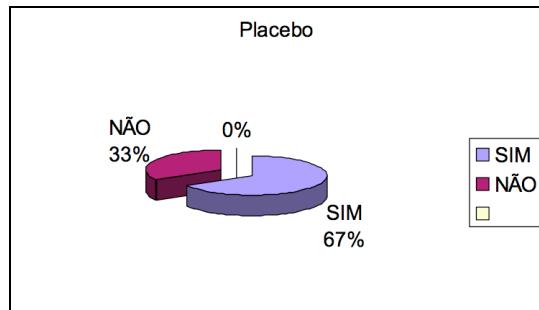


Gráfico 4. Amigdalite recorrente: Evolução dos pacientes do grupo II- Ocorrência de amigdalite



## Discussão

A homeopatia tem sido utilizada como uma alternativa na terapia das amigdalites de repetição, com a finalidade de se evitar o uso abusivo dos antibióticos e diminuir as indicações cirúrgicas. Em 1941, Lustoza [12] publicou o artigo “Afecções da garganta e seu tratamento à luz da homeopatia”, que ainda permanece atual. Este artigo mostra que os conceitos e tratamentos homeopáticos se mantém ao longo dos anos.

A dificuldade na utilização do método duplo-cego randomizado nas pesquisas homeopáticas está na característica da homeopatia em individualizar cada paciente, determinando pelo princípio da similitude o medicamento específico (simillimum), independente do diagnóstico clínico em questão. A homeopatia trata o doente como um todo, não apenas um sintoma ou uma doença. Assim, para o diagnóstico clínico de amigdalite recorrente foram selecionados, pelo princípio da similitude, 6 medicamentos homeopáticos distintos, individualizados. O tempo médio na consulta inicial deste estudo foi de 60 minutos, e o atendimento de todos os pacientes foi realizado por um único médico. Este foi um dos fatores que dificultou o aumento do número de pacientes.

O efeito placebo de uma boa relação médico paciente nas consultas homeopáticas sempre foi motivo de discussão entre alopatas e homeopatas. O argumento de que a eficácia do tratamento homeopático seria decorrente da sugestão encontra um contra argumento por parte dos homeopatas que tratam animais e crianças pequenas, que não seriam sugestionáveis. Gonçalves justifica a opção pelo modelo experimental, utilizando ratas na sua pesquisa, para evitar o “efeito médico-paciente” [13].

Apesar de Hahnemann [14] ter apregoado o remédio simillimum como o único capaz de curar homeopaticamente um enfermo com doença crônica, sem necessidade de associações, optou-se neste trabalho por uma linha pluralista, utilizando-se remédio de fundo, remédio organicista e isopáticos, de acordo com a experiência pessoal dos autores e de outros como Costa [7] e Linhares [2].

O medicamento homeopático *Baryta carbonica* utilizado em todos os pacientes do grupo I é considerado como um dos clássicos por Lustoza [12], indicado por Cairo [15], Costa [7], Tejada [16], Hom [17] e Linhares [2].

Na composição do medicamento isopático, isto é, aquele medicamento preparado homeopaticamente a partir dos agentes que causam as doenças, as bactérias *Streptococcus* beta hemolítico, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* foram selecionadas por serem as principais causadoras das amigdalites bacterianas agudas [18,19].

Ocorreram desistências de 7 pacientes (17,5%) sendo 2 (5%) no grupo I (medicamento homeopático) e 5 (12,5%) no grupo II (placebo). Nota-se um predomínio de desistências no grupo placebo, podendo-se supor que estes pacientes não estavam motivados a prosseguir o tratamento, talvez por falha terapêutica.

A maioria dos pacientes que procuram tratamento homeopático o fazem por achar que é natural e mais seguro que o tratamento tradicional, alopático. Nesta pesquisa não foram constatados efeitos colaterais dos medicamentos homeopáticos utilizados.

## Conclusões

Dos resultados obtidos na avaliação clínica de 33 pacientes com amigdalite recorrente com indicação cirúrgica, com 3 a 7 anos de idade, submetidos a tratamento homeopático ou placebo, duplo-cego, randomizado, com acompanhamento por 4 meses, pode-se concluir que: 1) o tratamento homeopático foi eficaz nos pacientes com amigdalite recorrente, excluindo 14 pacientes (78%) do grupo I da indicação cirúrgica; 2) o medicamento homeopático não provocou efeitos colaterais nos pacientes.

## Agradecimentos

Ao Dr. Carlos Roberto Dias Brunini pelo apoio e à farmacêutica homeopata Andréa Cristina de Oliveira pelo fornecimento dos medicamentos. Aos pós-graduandos e especializandos da Disciplina de ORL Pediátrica da UNIFESP/ EPM pelas consultas e exames otorrinolaringológicos deste trabalho.

## Referências

1. Rosenfeld RM, Green RP. Tonsillectomy and adenoidectomy: changing trends. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99:187-91.
2. Linhares W. Homeopatia em pediatria. 4 ed. São Paulo: Homeolivros; 2000, p. 49-50.
3. Rosenbaum P. Homeopatia: medicina interativa, história lógica da arte de curar. Rio de Janeiro: Imago; 2000. p. 74-82.
4. Kossak-Romanach A. Homeopatia em 1000 conceitos. 3 ed. São Paulo: Elcid; 2003.
5. Eizayaga FX. Tratado de medicina homeopática. Buenos Aires: Marecel;1992, p.31-5.
6. Farmacopeia Homeopática Brasileira. 2.ed. parte I, São Paulo: Atheneu; 1997.
7. Costa RA. Homeopatia atualizada: Escola brasileira. 3 ed. Petrópolis: Vozes; 1988, p. 78, 80, 94,145,146.

8. Kossak-Romanach A. Imunomodulação, ultradiluições hahnemannianas e isoterapia. São Paulo: Elcid; 2003, p.122-9.
9. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. Ped Clin North America. 1989; 36(6):1551-71.
10. Bluestone CB. Current indications for tonsillectomy and adeoidectomy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1992;101:58-64.
11. Ribeiro Filho A, Bronfman Z. Repertório Homeopático Digital II. São Paulo: Organon; 2000. CD-ROM
12. Lustosa G. Afecções da garganta e seu tratamento à luz da homeopatia. Rev. Homeop. 1941;6(65/67):231-4.
13. Gonçalves MI. O uso da homeopatia no tratamento de infecção urinária em ratos. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2001.
14. Hahnemann, CSF. Organon da arte de curar. 6 ed. São Paulo: Robe; 1996.
15. Cairo N. Guia de medicina homeopática. 21 ed. São Paulo: Livraria Teixeira; 1982, p. 673, 1041, 1042.
16. Tejada JMP. Tratamento actual de las faringoamigdalitis. Homeopatía Mex. 1991;(553):16-21.
17. Hom JCDF. La amigdalitis aguda y cronica y su tratamiento homeopático. Homeopatía Mex. 1992;60(559):9-15.
18. Silva VC, Figueiredo CR, Weckx LLM. Amigdalites. Rev Bras Med.1999;56:15-26.
19. Figueiredo CR, PignatariSSN, ValeraFCP, et al. Rinossinusites e faringotonsilites na infância. Pediatria Moderna. 2001;12:647-56.

## O medicamento homeopático provoca efeitos adversos ou agravações medicamentos-dependentes?

Flávio Dantas\*

### Resumo

A apreciação crítica sobre a segurança do medicamento homeopático tem sido desenvolvida recentemente, sendo muito importante para a tomada de decisões por parte de médicos, pacientes e agências reguladoras de medicamentos. Apesar da aparente implausibilidade arguida sobre a possibilidade dos medicamentos homeopáticos serem ativos, em função dos procedimentos farmacotécnicos de diluição e agitação a que são submetidos, observa-se na literatura médica relatos de casos atribuindo efeitos tóxicos aos mesmos, até com sérios riscos à vida. Revisões sistemáticas sobre os efeitos adversos de medicamentos homeopáticos indicam que os medicamentos homeopáticos produzem mais efeitos adversos do que o placebo em estudos randomizados controlados, embora os mesmos sejam leves e transitórios. A implantação de um sistema eficiente online de monitoramento de efeitos adversos dos medicamentos – homeopáticos, convencionais ou fitoterápicos – pode ser de grande importância, facilitando a coleta de dados e a avaliação imparcial das informações geradas por consumidores ou profissionais da saúde.

### Palavras-chave

Homeopatia; Segurança do paciente; Efeitos adversos; Agravações homeopáticas

## Do homeopathic medicines cause drug-dependent adverse effects or aggravations?

### Abstract

Critical appraisal of the safety of homeopathic medicines developed recently. This is an important matter for decision making by doctors, patients and medicines regulatory authorities. Despite the apparent implausibility of the action of homeopathic medicines due to the pharmacotechnical processes of dilution and agitation involved in their preparation, there are reports in the conventional medical literature on the toxicity of homeopathic medicines, including apparently life-threatening events. Systematic reviews on adverse effects of homeopathy show that homeopathic medicines provoke more adverse effects than placebo in randomized controlled trials, albeit mild and transient. It would be very important to establish an online monitoring system for collection of data on the adverse effects of homeopathic, herbal or conventional medicines to attain an impartial evaluation of the information gathered from consumers or health professionals.

### Keywords

Homeopathy; Patient safety; Adverse effects; Homeopathic aggravations

\*Médico especialista em Homeopatia e Clínica Médica, Professor Titular de Homeopatia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Doutor em Medicina, Livre-Docente em Clínica Homeopática, Pós-doutorado no Royal London Homoeopathic Hospital; Delegado Regional e Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). Conselho Titular do Conselho Estadual de Saúde de São Paulo. [✉ dantas@ufu.br](mailto:dantas@ufu.br)

## Introdução

A segurança da homeopatia é uma questão bem menos abordada do que a da sua eficácia, seja porque alguns acham implausível a produção de efeitos adversos por medicamentos tão diluídos ou porque não se tem ainda uma explicação razoável e cientificamente consistente para os efeitos dos medicamentos homeopáticos. Ela é, porém, muito relevante para médicos homeopatas, agências reguladoras de medicamentos e para os pacientes que usam produtos homeopáticos. Ela é também bastante relevante para subsidiar a apreciação da questão da produção de sintomas mentais e físicos em seres humanos doentes, complementando informações extraídas dos ensaios patogenéticos homeopáticos (EPH) realizados em pessoas aparentemente sadias.

A homeopatia tem sido, ao longo do tempo, objeto de **desinformação** e **deformação**, quando abordada na disciplina de farmacologia em escolas médicas. Um levantamento realizado em 1985 em livros-textos de farmacologia mostrou que os autores assumem duas posturas em relação à homeopatia: ignorá-la ou afirmar que se trata de uma prática sem ação própria, atuando como mero placebo, deixando, porém, de fundamentar cientificamente tão contundente afirmação [1]. Esta conclusão foi reforçada, mais de 20 anos após, numa enquete realizada com estudantes de medicina [2]. O objetivo deste artigo é mostrar a evolução da produção científica na área da segurança da homeopatia, na tentativa de iluminar tanto a questão da eventual produção de efeitos adversos quanto da possibilidade de se diferenciar do mero efeito placebo.

## Avaliando a segurança da homeopatia

A descrição de relatos ou casos de supostos efeitos adversos provocados por medicamentos homeopáticos, publicados em revistas médicas sem revisores na área da homeopatia, exemplifica uma contradição que pode estar sendo alimentada por preconceitos, interesses ou paixões cegas. É razoável acreditar que um medicamento ao qual não se atribui qualquer efeito próprio, atuando por simples efeito placebo, seja capaz de provocar uma pancreatite [3]? Ou que possa provocar graves efeitos adversos, mas sem comprovar os benefícios terapêuticos, parecendo mais uma substância tóxica do que um medicamento [4]? Nos dois casos, os medicamentos continham diversos extratos de plantas, o que os descaracterizariam tecnicamente como medicamentos homeopáticos. Em Israel, em 2010, foram atribuídos riscos muito graves à vida após a ingestão de um complexo homeopático de venda livre para cólica em crianças [5], resultados que mereceram uma diferente interpretação por parte de cientistas envolvidos com a homeopatia [6], associando-os aos efeitos patogenéticos observados em experimentações homeopáticas com voluntários aparentemente sadios.

Por outro lado, observações de efeitos patogenéticos de um dado medicamento homeopático que não foi corretamente indicado integram o repertório de casos de médicos homeopatas experientes. Como ilustração, durante um atendimento com alunos no ambulatório de homeopatia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), foi consultado um menino de 7 anos de idade, sobrinho de uma das alunas, que tinha na obesidade seu único problema de saúde. Não havia

necessidade de qualquer medicamento, tendo sido feita a orientação alimentar adequada ao caso. Por insistência da aluna, prescreveu-se *Calcarea carbonica* 30cH em doses semanais. Decorridas menos de 2 semanas, a estudante pergunta se o medicamento poderia explicar o fato de a criança, pela primeira vez na vida, ter se apropriado sorrateiramente de dinheiro que estava na carteira da avó (e que, depois, talvez movido pela culpa, devolveu). O sintoma 'rouba dinheiro' é atribuído a *Calcarea carbonica* em matérias médicas e repertórios homeopáticos. Mero acaso? Efeito patogenético da *Calcarea carbonica* em indivíduo sensível?

A apreciação científica dos efeitos de medicamentos homeopáticos em seres humanos pode se dar tanto no seu uso em voluntários aparentemente sadios quanto em pacientes submetidos a tratamentos homeopáticos, quando poderão ser observados efeitos indesejados ou as chamadas "agravações homeopáticas". A primeira revisão sistemática sobre o tema, publicada em 2000, foi desenvolvida pelo autor com a colaboração do colega médico Hagen Rampes [7]. Foi elaborado um formulário para extrair informações dos ensaios clínicos, ensaios patogenéticos e relatos de casos homeopáticos, avaliando aspectos metodológicos dos ensaios clínicos ou patogenéticos e o relato da incidência de efeitos adversos nos mesmos, tendo sido classificados os eventos descritos de acordo com as quatro categorias de causalidade propostas por Naranjo et al. [8]: definitivo, provável, possível, duvidoso.

O estudo buscou localizar descrições de efeitos adversos dos medicamentos homeopáticos usando bancos eletrônicos de dados (MEDLINE, TOXLINE, EMBASE, MCAT/AMED; HOM-INFORM), busca manual em revistas médicas (homeopáticas ou não), anais de congressos e simpósios, listas de referências bibliográficas, revisão de bibliografias de ensaios clínicos e outros estudos relevantes publicados no idioma inglês entre 1970 e 1995, bem como informações das companhias farmacêuticas homeopáticas e órgãos reguladores de medicamentos nos Estados Unidos (Food and Drug Administration) e no Reino Unido (Committee on Safety of Medicines), além de contatos com especialistas homeopatas. Todos os estudos clínicos foram revisados de forma independente pelos 2 autores, sendo que os ensaios patogenéticos homeopáticos foram analisados por 2 revisores diferentes, um deles o autor. Todos os artigos incluídos foram revisados de acordo com critérios pré-definidos e com os formulários de coleta de dados desenvolvidos especificamente para os relatos de casos, ensaios patogenéticos homeopáticos e ensaios clínicos, com julgamentos independentes dos 2 revisores sobre a qualidade dos artigos e atribuição causal dos efeitos adversos após a coleta dos dados em cada publicação, sendo as discordâncias resolvidas por consenso.

O medicamento homeopático foi definido, no estudo, como uma substância potencialmente tóxica ou patogênica, preparada de acordo com as especificações das farmacopeias homeopáticas (sendo excluídas preparações fitoterápicas e medicamentos não homeopáticos, isto é, que não passaram por diluição e agitação). Considerou-se como efeito adverso qualquer efeito desagradável e indesejado atribuído à ingestão do medicamento homeopático em doses usualmente administradas com fins terapêuticos aos seres humanos, incluindo sintomas psicológicos, físicos e sinais ou alterações em valores laboratoriais obtidos por meio de amostras biológicas, valores laboratoriais em dados obtidos diretamente dos pacientes e outros fatores relacionados à qualidade de vida.

**Ensaio clínico controlado:** A incidência de efeitos adversos relatados foi maior no grupo que usou medicamentos homeopáticos do que no grupo que usou placebo (incidência média de 9,40 contra 6,17 no grupo placebo) e a razão de chances (odds

ratio) dos medicamentos homeopáticos comparados ao placebo foi de 2,09 (IC95%: 1,52-2,88), devendo ser observado que este resultado recebeu forte influência de um único estudo em que a razão de chances foi de 4,6. Os efeitos observados foram em geral leves e transitórios, como mostra a tabela abaixo (Tabela 1).

Tabela 1. Efeitos adversos (EA) de medicamentos homeopáticos em ensaios clínicos (1970-1995) [7]

Autor	Medicamento	Incidência de EA com medicamentos homeopáticos	Incidência de EA com placebo	Efeitos adversos relatados
Lökken, 1995	<i>Arnica</i> 30d	5 / 24	5 / 24	Queixas inespecíficas (cefaleia, tontura)
Reilly, 1994	Alérgeno 30cH	1 / 11	2 / 13	Agraviação
Reilly, 1986	Pólen 30cH	11 / 56	11 / 52	Agraviação
Reilly, 1985	Pólen 30cH	1 / 10	7 / 25	Agraviação
Labrecque, 1992	<i>Thuj</i> 30cH, <i>Ant-c</i> 7cH, <i>Nit-ac</i> 7cH	2 / 84	4 / 87	Dor epigástrica, fezes amolecidas, erupções cutâneas e cansaço simples
Attena, 1995	<i>Anas barbariae</i> 200cH	77 / 783	17 / 790	Agraviação dos sintomas de quadros gripais: mialgia, febre baixa, rinorreia, cefaleia, erupção cutânea, prurido, otalgia.
Wiesenauer, 1995	<i>Galphimia glauca</i> 4D	0 / 64	1 / 68	Náusea leve pela manhã
Ernst, 1990	Complexo vegetal, TM a 4D	0 / 31	0 / 30	Nenhum
Jansen, 1992	Individualizado, 30C a 1000C	0 / 6	1 / 4	Agravações repetidas (placebo)
Jacobs, 1994	Individualizado, 30C	0 / 43	0 / 44	Nenhum
De Klerk, 1994	Individualizado, 6C a 200C	12 / 86	13 / 84	Irritabilidade, febre, cefaleia, comportamento agressivo (2), eczema, vômitos, transpiração aumentada (2), erupção cutânea (2), humor variável, comportamento obstinado, hiperatividade, otorreia, constipação, inquietude, tosse, gastralgia, náusea, epistaxe, convulsão, albuminúria

Dos 55 ensaios clínicos analisados, apenas 19 mencionaram efeitos adversos, sendo que, destes, apenas 2 informaram com detalhes como foram coletadas as informações sobre efeitos adversos durante a realização do estudo, e 11 relataram efeitos adversos tanto do medicamento homeopático como do placebo. Dois ensaios com mais de 30 pacientes em cada grupo não relataram qualquer efeito adverso.

**Ensaios patogenéticos homeopáticos:** Foram analisados 15 EPHs publicados no Reino Unido, dos quais 1 não tinha controle, 12 usaram um grupo paralelo com placebo e 2 se valeram de desenho com cruzamento. Todos estudaram diferentes medicamentos, com diluições que variaram de 3D a 200C. A incidência média global de efeitos patogenéticos foi 54,3%, e a incidência média de sintomas por voluntário sensível foi 18,8. No global, foram relatados 267 efeitos patogenéticos por EPH (variando de 0 a 1100 por estudo). Os efeitos relatados não foram muito diferentes daqueles referidos como nocebo nos estudos de fase I com voluntários sadios. Entretanto, a qualidade metodológica destes estudos, avaliada de acordo com um indicador de qualidade desenvolvido pelo autor, se mostrou muito baixa.

**Relatos de casos:** Pouquíssimos relatos de casos em revistas homeopáticas narraram efeitos adversos de medicamentos homeopáticos em pacientes sob tratamento clínico. Foram incluídas 19 publicações contendo relatos de casos ou séries de casos com informações sobre efeitos adversos de medicamentos. A maioria das publicações em revistas homeopáticas relatou agravações de sintomas pré-existentes após a administração de medicamentos homeopáticos. Publicações em periódicos médicos não-homeopáticos abordando a ocorrência de efeitos adversos de medicamentos homeopáticos foram muito raras. Em todos os casos (exceto um, que usou uma mistura de pólen de gramíneas) foram relatados efeitos adversos de medicamentos complexos, nos quais diluições homeopáticas foram misturadas com tinturas-mães de plantas ou baixas concentrações tóxicas de metais ou ácidos. O nível de associação causal nestes casos foi considerado como muito baixo. Embora não tenha sido possível concluir que algum medicamento em particular tenha produzido mais efeitos adversos do que os demais, foram observados efeitos adversos em medicamentos tais como *Pulsatilla*, *Baryta carbonica*, *Sulphur*, *Calcarea carbonica*, *Sepia*, *Belladonna*, *Ipeca*, *Phosphorus*, *Borax* ou em medicamentos isopáticos.

Conforme descrito no artigo, a apreciação de riscos indiretos associados à prescrição homeopática não foi objeto do estudo, mas os autores assumiram que os mesmos poderiam ocorrer pela quantidade insuficiente de provas de eficácia para a maioria dos problemas de saúde em que a homeopatia era indicada, a possibilidade de falhas no diagnóstico clínico (e na indicação de alternativas terapêuticas mais apropriadas) e na confiança excessiva de alguns prescritores no potencial terapêutico da homeopatia.

As principais conclusões do estudo foram: a) os medicamentos homeopáticos podem provocar efeitos adversos, mas estes são geralmente leves e transitórios; b) há presumivelmente subnotificação dos efeitos adversos de medicamentos homeopáticos; c) foram identificados vários casos de falsa atribuição de medicamentos como homeopáticos, sendo os mesmos produtos preparados a partir de plantas ou de outras substâncias cujo processo de fabricação não respeita as regras da farmacopeia homeopática; e d) os principais riscos associados com a homeopatia são indiretos, relacionados mais com o prescritor do que com os medicamentos homeopáticos prescritos. Em resumo, medicamentos homeopáticos puros em altas diluições, prescritos por médicos homeopatas qualificados, são provavelmente seguros e dificilmente provocariam reações adversas graves.

O que pensam experientes médicos homeopatas sobre efeitos adversos provocados por medicamentos homeopáticos? Com essa finalidade foi aplicado um questionário a médicos homeopatas, presentes numa conferência internacional sobre pesquisa em homeopatia realizada em Londres, para identificar suas opiniões sobre a segurança dos medicamentos, a frequência dos efeitos adversos, medicamentos mais associados com

os mesmos e conduta em relação à informação para os pacientes acerca de possíveis agravações ou efeitos adversos. A amostra foi composta por 51 médicos de vários países, somando 646 anos de experiência clínica em homeopatia (média de 12,9 anos), que costumavam prescrever, preferencialmente, apenas um medicamento (84%). A maioria dos médicos, em resposta a questões respondidas utilizando escalas de tipo Likert com 5 opções, opinou que os medicamentos homeopáticos são provavelmente seguros (92%) embora possam causar efeitos adversos (71%), sendo muito pouco provável que possam provocar danos graves (75%). As agravações homeopáticas não deveriam ser incluídas como efeitos adversos para 58% dos respondentes, contra 26% que defendem o contrário. Efeitos adversos foram observados com baixa frequência, apenas ocasionalmente, por 45% e raramente por 41%. O medicamento homeopático mais associado com a produção de efeitos adversos foi *Sulphur* (manifestações dermatológicas), seguido de *Sepia*, *Lachesis* e *Natrum muriaticum*. Em relação à comunicação habitual aos pacientes de possíveis agravações após o uso do medicamento homeopático, a maioria preferia informar que agravações podem ocorrer após a ingestão do medicamento, sendo até desejável, por representar um prognóstico positivo, enquanto apenas 4 médicos relataram não fazer qualquer comentário ao paciente sobre possíveis agravações no momento da prescrição [9].

Em relação ao fenômeno das agravações homeopáticas, Gracia e Ernst [10] publicaram, em 2003, uma revisão sistemática que verificou a existência de agravações após o uso de medicamentos homeopáticos, comparando a ocorrência delas com a de pacientes que fizeram uso de placebo em ensaios clínicos controlados. Foram incluídos 24 estudos, sendo muito baixa a ocorrência de agravações. No conjunto, 50 agravações foram atribuídas aos pacientes que receberam placebo enquanto 63 (26% a mais) ocorreram após o uso de medicamentos homeopáticos dinamizados.

Um estudo prospectivo de pacientes medicados segundo as normas da homeopatia clássica para verificar a incidência de efeitos adversos, realizado numa clínica homeopática integrante do serviço público de saúde na Itália e por um médico que não foi o responsável pelo atendimento, constatou que foram relatadas apenas 9 reações adversas num total de 335 consultas consecutivas, correspondendo a um baixíssimo percentual de 2,68%, incluído nesse resultado um caso de alergia à lactose, excipiente dos glóbulos [11]. Já no Hospital Homeopático de Bristol, entre 116 pacientes que responderam um questionário na consulta de retorno (após 2-6 semanas), foram relatados efeitos adversos por 11%, agravações por 24% e descrição de novos sintomas por 27%, com retorno de sintomas antigos percebidos por 18% da amostra [12]. Faz-se necessário um estudo detalhado do fenômeno das agravações homeopáticas para que se possa administrá-las melhor, conhecendo com mais precisão os medicamentos e diluições mais associados com tais eventos. Tais estudos devem ser realizados de modo prospectivo e em larga escala, exigindo dos médicos homeopatas um esforço de colaboração integrada para conhecer melhor os efeitos adversos da terapêutica e aumentar ainda mais a segurança do tratamento.

Em 2012 Posadzki, Alotaibi e Ernst [13] publicaram uma revisão sistemática de relatos de casos ou de séries de casos sobre efeitos adversos da homeopatia, tendo incluído 38 relatos de casos (1159 pacientes), dos quais 30 trataram-se de efeitos adversos diretos de medicamentos homeopáticos e 8 foram resultantes de efeitos adversos causados na substituição do medicamento convencional pelo homeopático. De acordo com os autores, os efeitos adversos variaram de leves a graves, com 4 óbitos, sendo reações

alérgicas e intoxicações os efeitos adversos mais comuns. Os autores, porém, incluíram erroneamente como medicamentos homeopáticos tinturas-mães de plantas venenosas (como acônito) ou substâncias tóxicas (como arsênico) sem qualquer diluição, tendo sido *Rhus toxicodendron* o medicamento mais frequentemente implicado nessas reações.

O estudo foi severamente criticado, inclusive com pedido de retratação ao editor, pois continha também atribuições incorretas de causalidade (por exemplo, câncer de bexiga desenvolvido 7 anos após o uso do medicamento homeopático [14]) ou interpretações enviesadas do suposto malefício do medicamento, apesar dos autores do relato não associarem o desfecho ao medicamento homeopático [15], além de falhas no relato dos casos. Um estudo incluído, de autores brasileiros [16], relatou alopecia em 2 pacientes após o uso de mesoterapia, num deles denominada de “mesoterapia homeopática” e que consistiu na injeção no couro cabeludo do paciente com alopecia androgenética de *Lilium compositum*, *Solanum compositum*, *Thuja* e *Tanacetum*, que são produtos vegetais e não homeopáticos. Em adição, erros na produção do medicamento pelos laboratórios ocorrem, como mostrado num artigo de 1986 sobre diferenças na concentração de arsênico informada na etiqueta em 4 de 6 amostras de produtos homeopáticos de venda livre nos Estados Unidos, além da presença de arsênico em quantidades bem maiores em 2 das amostras [17].

Uma nova revisão sistemática sobre os efeitos adversos da homeopatia foi publicada em 2016, analisando ensaios clínicos publicados entre 1995 a 2011 [18], com publicações posteriores à da primeira revisão sistemática publicada por Dantas e Rampes [7]. Desta vez, 28 estudos (entre 41), com alta qualidade metodológica de acordo com os critérios da Cochrane Collaboration, relataram efeitos adversos, sendo que 68% foram classificados como leves e 25% como moderados, confirmando os resultados da revisão pioneira. Agravações homeopáticas foram informadas em 5 estudos, sendo em sua quase totalidade (98%) consideradas como leves. Em metanálise paralela, os autores concluíram que a proporção de pacientes que ingeriram medicamentos homeopáticos e tiveram efeitos adversos foi similar à daqueles que receberam placebo ou medicamentos convencionais em ensaios randomizados. Entretanto, esta similaridade foi questionada após novos cálculos feitos por Mathie et al. [19], apontando para uma diferença significativa nos efeitos adversos dos medicamentos homeopáticos em relação ao placebo (220/2436 versus 157/2400, razão de chances 1,42) e significantemente menor em relação aos medicamentos convencionais (43/355 versus 71/401, razão de chances 0,64), que não foi contestada pelos autores, reafirmando assim os resultados originais obtidos por Dantas e Rampes [7].

## Considerações finais

A análise da questão da segurança do medicamento homeopático, e da possibilidade do mesmo produzir efeitos adversos durante a sua administração, envolve aspectos que vão muito além daqueles puramente técnicos abordados nesta revisão, que indicam que o medicamento homeopático é ativo, diferente do placebo, provocando maior incidência de efeitos adversos do que o placebo em estudos randomizados controlados, embora sem gravidade e transitórios. Há que se entender a **simplicidade** que envolve os aspectos da descoberta e da produção dos medicamentos homeopáticos, preparados a partir de substâncias que se mostraram tóxicas aos seres

humanos em doses ponderais ou que produziram efeitos patogenéticos quando experimentados, diluídos e dinamizados, em voluntários sadios. A concorrência no campo da indústria farmacêutica, e os múltiplos interesses econômicos em jogo, não devem ser deixados de lado quando se debate a eficácia, efetividade, segurança e custo-benefício da homeopatia. Estudos clínicos financiados por indústrias farmacêuticas tendem a favorecer uma nova terapêutica medicamentosa sobre a convencional quando são comparados a estudos financiados por organizações públicas [20].

Se do ponto de vista ético é imperativo respeitar a autonomia dos pacientes – regida por múltiplos condicionantes, como expectativas, custo financeiro e qualidade de vida, entre outros - e dos médicos, que tomam decisões com base em indicações clínicas embasadas em provas científicas, então a sociedade tem que ser adequadamente informada sobre os resultados de estudos imparciais realizados com os medicamentos homeopáticos. Entretanto, também há que se ter especial atenção com a vigilância da prática competente dos profissionais homeopatas e dos laboratórios ou farmácias que produzem medicamentos homeopáticos, para que não se cometam generalizações apressadas, falaciosas, contra a homeopatia.

Apesar dos riscos diretos dos medicamentos homeopáticos serem muito baixos, a questão dos riscos indiretos decorrentes de incorreta prática médica merece especial atenção. A **medicina embasada na competência** busca integrar a ética médica com a verdade científica de acordo com a vivência de cada profissional [21]. Desvios da conduta profissional correta por um ou poucos médicos homeopatas não podem ser imprudentemente imputados à totalidade dos profissionais, como às vezes se tem observado. Como ocorre em outras especialidades médicas, há que se saber separar o joio do trigo, sem misturá-los e sem querer contaminar com falsas alegações a comunidade de profissionais como um todo.

Por fim, é alentador observar que avanços têm ocorrido na produção do conhecimento sobre a segurança dos medicamentos homeopáticos, e da homeopatia, ao longo das 2 últimas décadas. Num editorial publicado na revista *Homeopathy* [22], em 1999, foram feitas várias recomendações para aprimorar o sistema de monitoramento de reações adversas aos medicamentos homeopáticos, sendo notável a atenção que tem sido dedicada nos recentes ensaios clínicos homeopáticos à coleta de dados sobre segurança, além de vários outros estudos realizados em unidades ambulatoriais ou novas revisões sistemáticas. Mas ainda resta um longo caminho para a aceitação de que a medicina se faz com verdades transitórias, deve ser exercida com atenção e intenção correta, e de que sabedoria em medicina requer que se conheçam os limites da própria competência e que somente seja admitido como verdade, para ser praticada, o que for bom para si mesmo e para os outros.

## Referências

1. Dantas F. Desinformação e deformação no ensino médico: a homeopatia no contexto da farmacologia médica. *Rev Bras Educ Med.* 1985;9:25-9.
2. Teixeira MZ. Homeopatia: desinformação e preconceito no ensino médico. *Rev Bras Educ Med.* 2007;31:15-20.
3. Kerr HD. Pancreatitis following ingestion of a homeopathic preparation. *NEJM.* 1986;314:1642-3.

4. Aberer W, Strohal R. Homoeopathic preparations--severe adverse effects, unproven benefits. *Dermatologica*. 1991;182(4):253.
5. Aviner S, Berkovitch M, Dalkian H, Braunstein R, Lomnický Y, Schlesinger M. Use of a homeopathic preparation for "infantile colic" and an apparent life-threatening event. *Pediatrics*. 2010;125:e318-23.
6. Oberbaum M, Samuels N, Ben-Arye E, Amitai Y, Singer SR. Apparent life-threatening events in infants and homeopathy: an alternative explanation. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31:3-10.
7. Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. *Br Homeopath J*. 2000;89(Suppl. I):S35-8.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
9. Dantas F. Efeitos adversos dos medicamentos homeopáticos na percepção dos médicos homeopatas. *Anais do VIII Simpósio Nacional (e Encontro Internacional) de Pesquisas Institucionais em Homeopatia - SINAPIH*, 2004. p.31.
10. Gracia S, Ernst E. Homoeopathic aggravations: a systematic review of randomised, placebo-controlled clinical trials. *Homeopathy*. 2003;92:92-8.
11. Endrizzi C, Rossi E, Crudeli L, Garibaldi D. Harm in homeopathy: Aggravations, adverse drug events or medication errors? *Homeopathy*. 2005;94:233-40.
12. Thompson E, Barron S, Spence D. A preliminary audit investigating remedy reactions including adverse events in routine homeopathic practice. *Homeopathy*. 2004;93:203-9.
13. Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of homeopathy: a systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract*. 2012;66:1178-88.
14. Geukens A. Two more case histories. *J Am Ins Homeopath*. 2001;94:93-105.
15. Bernez A, Perrinaud A, Abdallah-Lotf M, Magro P, Machet L. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) avec atteinte pulmonaire grave survenant après prise d'un médicament homéopathique. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135:140-2.
16. Duque-Estrada B, Vincenzi C, Mischiali C, Tosti A. Alopecia secondary to mesotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:707-9.
17. Kerr HD, SaryanLA. Arsenic content of homeopathic medicines. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1986;24(5):451-9.
18. Stub T, Musial F, Kristoffersen AA, Alræk T, Liu J. Adverse effects of homeopathy, what do we know? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2016;26:146-63.
19. Mathie RT, Roberts ER, Rutten AL. Adverse effects of homeopathy: we clearly need more details. *Complement Ther Med*. 2016;29:235.
20. Djulbegovic B, Lacevic M, Cantor A, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet*. 2000;356(9230):635-8.
21. Dantas F, Lopes AC. Medicina embasada na competência. *Rev Bras Clin Terap*. 2002;28(3):88-90.
22. Dantas F. Reporting and investigating adverse effects in homeopathy. *Br Hom J*. 1999;88(3):99-100.

## **O medicamento homeopático provoca sintomas em voluntários aparentemente sadios? A contribuição brasileira ao debate sobre os ensaios patogenéticos homeopáticos**

**Flávio Dantas**

### **Resumo**

Os ensaios patogenéticos homeopáticos buscam descobrir sintomas específicos e característicos que se manifestam em indivíduos aparentemente sadios, expostos a medicamentos homeopáticos, para que possam ser utilizados na comparação com os sintomas dos pacientes. Ao definir as diretrizes metodológicas para sua realização, Hahnemann deixou claro que deveriam ser o produto de estudos rigorosos para evitar qualquer conjectura em seus resultados. Com o avanço nos métodos científicos, também têm sido propostas novas diretrizes para sua realização, que são incorporadas aos estudos atuais. Autores brasileiros têm oferecido valiosas contribuições científicas para o desenvolvimento dos ensaios patogenéticos homeopáticos, com realização de estudos originais ou inovações na área metodológica. A validade e a confiabilidade das informações produzidas a partir de ensaios patogenéticos homeopáticos são fundamentais para o êxito da prática clínica em homeopatia.

### **Palavras-chave**

Homeopatia; Ensaios patogenéticos homeopáticos; Matéria médica; Lógica clínica homeopática

## **Do homeopathic medicines induce symptoms in apparently healthy volunteers? The Brazilian contribution to the debate on homeopathic pathogenetic trials**

### **Abstract**

Homeopathic pathogenetic trials (HPTs) are designed to identify specific and characteristic symptoms in apparently healthy individuals, after having been exposed to homeopathic medicines, so that the latter might be indicated following comparison to the patient's symptoms. The original methodological guidelines for HPTs were defined by Hahnemann, who advocated rigorous methods likely to lead to conclusions free from any conjecture. With the advances in scientific methods, new guidelines were also proposed to improve the methodological quality of HPTs. Relevant scientific contributions were made by Brazilian researchers to develop this field, resulting in the publication of original studies or innovations on its methods. The validity and reliability of the clinical information acquired from HPTs are fundamental for the success of homeopathic clinical practice.

### **Keywords**

Homeopathy; Homeopathic pathogenetic trials; Materia medica; Homeopathic clinical logic

·Médico especialista em Homeopatia e Clínica Médica, Professor Titular de Homeopatia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Doutor em Medicina, Livre-Docente em Clínica Homeopática, Pós-doutorado no Royal London Homoeopathic Hospital; Delegado Regional e Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). Conselho Titular do Conselho Estadual de Saúde de São Paulo. E-mail: [dantas@ufu.br](mailto:dantas@ufu.br)

"Nempe primum in corpore sano medela tentanda est, sine peregrina ulla miscela; odoreque et sapore ejus exploratis, exigua illius dosis ingerenda et ad omnes quae inde contingunt, affectiones, quis pulsus, quis calor, quae respiratio, quaenam excretiones, attendendum. Inde ad ductum phaenomenorum, in sano obviorum, transeas ad experimenta in corpore aegroto..."<sup>1</sup>

Albrecht von Haller, *Pharmacopoeia Helvetica*, Basileia: 1771, p.12. (citado por Hahnemann, em nota a *Organon* § 6).

## Introdução

O ensaio patogenético homeopático (EPH) é um **estudo experimental** para investigar os efeitos de substâncias potencialmente tóxicas ou patogênicas, diluídas e agitadas serialmente conforme recomendado nas farmacopeias homeopáticas, em voluntários não-pacientes que estejam em boas e estáveis condições de saúde. Os EPHs objetivam produzir informações válidas e úteis pertinentes às mudanças objetivas e subjetivas – mentais, gerais ou locais – que um determinado medicamento homeopático pode provocar em seres humanos aparentemente saudáveis e constituem uma evidência do caráter científico e progressista da homeopatia desde a sua fundação.

Os EPHs constituem um dos pilares da homeopatia, sendo uma importante fonte de sintomas, particularmente na esfera psíquica, para a prescrição dos medicamentos homeopáticos. Os sintomas coletados nos EPHs se juntam àqueles de casos de envenenamento e exposição excessiva a substâncias tóxicas, descritos na literatura, e aos sintomas observados por médicos na prática clínica após o uso de medicamentos em pacientes, para compor a **matéria médica homeopática**, base de dados primordial para a prescrição homeopática, a qual se dá pela comparação dos sintomas do paciente com os da patogenesia do medicamento nela descritos. Neste contexto, há a necessidade de se apreciar criticamente a qualidade das informações utilizadas pelo médico homeopata para prescrever, um dos objetos de estudo da **lógica clínica homeopática** [1], campo de estudo criado em 1990 pelo autor, ainda antes do lançamento da chamada medicina baseada em evidências. Seu principal objetivo é o de avaliar criticamente o conhecimento homeopático para tornar mais eficaz, eficiente e **racional** a prática médica homeopática, propiciando ao médico homeopata um maior grau de segurança e acurácia em suas decisões e ações no exercício de sua profissão.

Os EPHs também podem ser úteis para demonstrar a produção real de sintomas característicos, válidos e confiáveis, em voluntários aparentemente saudáveis, por medicamentos altamente diluídos, apesar da suposta implausibilidade ainda advogada por oponentes da homeopatia. Neste artigo, será dada especial ênfase à contribuição de autores brasileiros ao tema das experimentações patogenéticas, com atenção maior para a evolução da qualidade metodológica dos EPHs e, com menor destaque, aos resultados concretos representados pelo conjunto de sintomas narrados nos estudos. Partindo das diretrizes originais de Samuel Hahnemann (1755-1843), serão descritos os avanços para a realização de EPHs mais rigorosos e controlados, para que se possa

<sup>1</sup> "Um remédio deve primeiro ser testado num corpo sô, sem qualquer mistura estranha, e após o exame do odor e do gosto do remédio uma pequena dose dele deverá ser tomada, prestando-se atenção a cada mudança que ocorre depois no pulso, temperatura, respiração e excreções. Só então, depois do exame dos sintomas manifestados nos indivíduos saudáveis, poderá se fazer os testes no corpo de pessoas doentes."

responder de maneira cada vez mais precisa à questão da produção de sintomas específicos em voluntários aparentemente sadios por medicamentos homeopáticos.

### **Diretrizes originais de Hahnemann para os EPHs**

A homeopatia nasceu a partir de auto-experimentações da quina (*Cinchona officinalis* L.) por Hahnemann, as quais o levaram a propor posteriormente a aplicação terapêutica do princípio da semelhança com drogas habitualmente usadas naquela época. Hahnemann seguiu os passos de Albrecht von Haller (1708-1777) e, possivelmente, de outros respeitados autores europeus de obras médicas, em particular de Anton von Störk (1731-1803), que desde 1759 passou a realizar estudos em animais e em si mesmo, para depois tratar pacientes com extratos de plantas simples, particularmente as tóxicas como cicuta, estramônio e acônito [2]. Hahnemann pôs em prática a orientação sistemática de testar os medicamentos primeiramente em pessoas aparentemente sadias, seguindo regras metodológicas gerais para garantir a validade e confiabilidade dos resultados. Durante sua vida experimentou 67 medicamentos e publicou as patogenesias (conjunto de sintomas produzidos a partir da exposição do indivíduo a uma substância em sua forma natural ou medicamentosa) de 101 medicamentos [3]. Hahnemann estudou inicialmente os medicamentos mais prescritos pelos médicos da sua época (cujas práticas, frequentemente pouco racionais, denominou de alopacia, para diferenciar da enantiopatia e da homeopatia), agregando as informações de intoxicações acidentais ou de superdosagem iatrogênica às suas observações e dos seus discípulos após participarem de experimentações denominadas em alemão de “*Prüfungen*” (traduzidas no inglês da época para “*provings*”, sendo hoje mais modernamente denominadas “homeopathic pathogenetic trials” - HPTs - após proposta fundamentada de mudança apresentada em 1996 por este autor [4]).

Hahnemann usou dados de mais de 50 voluntários, sendo que 8 deles participaram de 20 ou mais EPHs, entre eles seu filho. Hahnemann era extremamente rigoroso com os voluntários, em geral alunos interessados em aprender homeopatia, e fazia-os jurar solenemente diante de todos sobre a verdade do que relatavam nas experimentações. Para obter sintomas tão precisos quanto possível, cada participante tinha um caderno de anotações de bolso, no qual escrevia todas as sensações e mudanças imediatamente após sua ocorrência. Hahnemann também separava os seus autorrelatos dos demais, atribuindo maior credibilidade que aos dos outros, apesar de não descrever precisamente as circunstâncias em que ele os coletou [5]. Era bem consciente dos principais problemas que poderiam levar a resultados falsos, para os quais propôs alternativas de solução para minimizar as consequências.

A **credibilidade** dos voluntários, descrita no § 126 do *Organon* [6], era um dos problemas, tendo proposto que a seleção dos voluntários fosse feita entre amigos bem conhecidos e simpatizantes da homeopatia, rejeitando enfaticamente o pagamento dos mesmos. Defendia a **supervisão atenta** dos voluntários, com entrevistas presenciais, para interrogá-los sobre os sintomas vivenciados, condenando a execução de experimentações à distância, sem supervisão direta, com envio dos relatos pelo correio, pois acarretaria insegurança e incerteza nos resultados, sendo inúteis em sua opinião ([6] § 143). Reconheceu o **poder da sugestão** e recomendava que “na investigação destes sintomas das drogas, toda a sugestão deve ser tão rigidamente evitada como no exame dos sintomas das doenças” ([6] §115).

Hahnemann preconizou o uso de **um único medicamento** em sua forma mais pura e em doses moderadas nos EPHs que realizou. Estava, com isso, lançando as bases para a **reprodutibilidade** dos seus resultados. Ciente das diferenças individuais ([6] §129) e da necessidade de testar os medicamentos em pessoas variadas, fez recomendações para dieta, estilo de vida, ingestão de medicamentos, consumo de álcool e de bebidas contendo cafeína, com o fim de controlar eventuais fatores de confusão. Para ele, somente sintomas fidedignos deveriam ser incluídos na matéria médica homeopática, pois “qualquer pessoa que publique os resultados de tais experimentos para o mundo médico fica responsável pela confiabilidade e acurácia de seus relatórios e, por consequência, pelo bem-estar da espécie humana em sofrimento” (Nota em [6] §139). Considerava que uma matéria médica verdadeira era uma coleção dos efeitos autênticos, puros e fidedignos de substâncias medicinais simples ([6] § 143), excluindo por completo toda conjectura, ideias tradicionalmente aceitas ou inteiramente inventadas ([6] § 144). No último parágrafo sobre experimentação com medicamentos homeopáticos da sua última (6<sup>a</sup>) edição do *Organon*, Hahnemann convidou observadores cuidadosos e confiáveis a experimentar neles mesmos. Com números crescentes de ensaios, ele antecipou a possibilidade de que “a arte de curar aproximar-se-á das ciências matemáticas em sua certeza” ([6] §145).

### **Aprimoramento metodológico dos EPHs pós-Hahnemann**

As diretrizes de Hahnemann para os EPHs foram aplicadas no Brasil, pouco tempo após a sua morte, entre 1844 e 1848, por Benoît Mure (1809-1858) e seus discípulos da Escola Homeopática do Rio de Janeiro. De acordo com Mure, tais experimentações seriam necessárias em função das doenças próprias que afigiam o Brasil, desconhecidas na Europa, bem como pelas eventuais alterações que poderiam aparecer nos efeitos dos medicamentos experimentados em europeus. No prefácio ao seu livro *Patogenesia Brasileira* [7], dedicado ao povo brasileiro, escreveu que “o Brasil contém agentes curativos ainda mais variados e apropriados para combater sem exceção as odiosas manifestações do mal físico” e que

... a Providência, que parece ter escolhido a terra de Santa Cruz para inaugurar as grandes e felizes mudanças para as quais a humanidade está madura, permitiu enfim que os discípulos de Hahnemann pudessem dar início a pesquisas que devem secar tantas lágrimas, e que, no lugar de um alívio passageiro, possam aplicar remédios eficazes e definitivos aos sofrimentos do homem [7, p. 69].

Mure expôs no livro os resultados das experimentações (denominadas de experiências puras) com 36 novas substâncias originadas de fontes vegetais (*Myristica sebifera*, *Hura brasiliensis*, *Ocimum canum*, *Janipha manihot*, *Cannabis indica*, entre outras) e animais (como *Crotalus cascavella*, *Blatta americana*, *Elaps corallinus*, *Bufo sahytyensis* e *Delphinus amazonicus*). Mure descreveu em detalhes as regras que deveriam ser seguidas pelos experimentadores, com paciência e atenção, bem como as doses (uma gota da 4<sup>a</sup> ou 5<sup>a</sup> dinamização, inicialmente, diariamente até o aparecimento de sintomas) e o cuidado no registro, em ordem cronológica, dos sintomas surgidos, registrando que o nome do medicamento não deveria ser de conhecimento dos experimentadores, que também não deveriam se comunicar entre si sobre os efeitos observados, para evitar sugestionamentos.

Para Mure, seguindo as diretrizes de Hahnemann,

... o homeopata não tem qualquer necessidade de fazer suposições imaginárias sobre a natureza das doenças, mas sim de saber exatamente quais são as dores sofridas, as partes acometidas, a época em que o mal começou; numa palavra, os fatos, os fatos e sempre os fatos que só o mal lhe pode fornecer [7, p. 8].

No capítulo sobre semiologia e observação, Mure recomenda que sejam anotadas todas as circunstâncias acessórias que acompanham cada sintoma, agravando-os ou melhorando-os. É digna de nota a referência que faz para que os sintomas sejam relatados de forma clara e compreensível, usando termos e comparações usuais na sua profissão ou no dia-a-dia. Em relação às diversas sensações, assim se expressou:

Por exemplo, tem-se a sensação de um peso, de um prego, de uma cavilha, de alfinetadas, de um arranco, de uma sacudida, de uma faixa, de uma pancada, de algo roendo, de um entorpecimento, de aspereza, de rijeza, de garra, de bola, de rolha, de picadas, de arremesso, de dor cortante, de puxão, de perfuração, de estremecimento, de contusão, de contração, de rasgadura, de fervura, de pinçamento; uma sensação de cãibra, corrosiva, explosiva, de tremor, de formigamento, voluptuosa, lisonjeira, de intensa vontade, de prurido, cálida, ardente, penetrante, crepitante [7, p. 8].

Entretanto, as patogenesias de Mure sofreram das mesmas falhas metodológicas que não puderam ser previstas por Hahnemann e que viriam a ser notadas, e corrigidas logo em seguida, por outros médicos homeopatas, e que serão sumarizadas mais adiante [Tabela 1].

Já em 1853, a União Americana de Experimentadores, que tinha entre seus dirigentes Constantin Hering (1800-1880, criador da Escola da Filadélfia), publicou uma série de critérios e recomendações para a realização de EPHs [8]. Sugeriram que deveriam ser feitas

... no maior número possível de indivíduos, de todas as idades, de ambos os sexos, com diferentes constituições, disposições, temperamentos, hábitos, costumes e peculiaridades quanto à habitação, vestimenta, alimentação e etc., realizadas em diferentes climas, sob a influência das diversas estações e mudanças climáticas [8, p. 13].

Recomendaram aos experimentadores, pouco acostumados em geral a observações minuciosas que exigem atenção às modificações nas sensações ou nas funções, que fizessem anotações de todas as alterações que ocorressem em seu organismo durante 1 ou 2 semanas antes do início do experimento. Definiram regras e critérios detalhados quanto à substância do teste, doses, dieta e estilo de vida, diário de observação e forma de registrar as alterações pelos voluntários, notadamente alunos e médicos. Afirmavam que a facilidade para experimentar também desenvolvia a capacidade para consultar pacientes, pois

... a habilidade para auto-observar-se, que nada mais é do que a facilidade para distinguir os menores detalhes de todos os fenômenos, objetivos ou

subjetivos, que estejam impressionando os sentidos, capacita o observador a fazer ligação entre causa e efeito, cada dia com maior exatidão [8, p. 14].

Ainda nos Estados Unidos, em 1881, um grupo de 5 médicos homeopatas fundou, em Baltimore, um Clube de Investigação Médica. O grupo propôs que todo ensaio em voluntários sadios deveria ser precedido por um período de pré-observação para preparar o voluntário para melhor apreciar o valor patogenético das muitas manifestações que provavelmente iriam ocorrer durante o ensaio. Além disto, sistematizaram um processo indutivo, analítico e sintético de julgamento das informações patogenéticas já publicadas, incluindo apenas medicamentos experimentados em pelo menos 10 voluntários e selecionando sintomas relatados por pelo menos 2 voluntários, o que conferiria maior credibilidade e confiabilidade à matéria médica homeopática, como queria Hahnemann [9].

Entre 1901 e 1903, com o apoio da Sociedade Homeopática Americana de Oftalmologia, Otologia e Laringologia, Bellows (professor de otologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Boston) coordenou o primeiro **estudo multicêntrico duplo-cego** para comparar os efeitos patogenéticos de *Belladonna* (principalmente em tintura-mãe) com os do placebo em 53 voluntários distribuídos entre 11 centros de teste nos EUA [10]. No prefácio do livro que contém a descrição completa do trabalho, comparou o trabalho de conduzir um EPH ao dos pescadores, que precisam fabricar a rede, em função dos peixes que querem apanhar, com formas novas e peculiares em vários casos. Para ele, que inovou ao adotar pela primeira vez a técnica do duplo-cego para evitar sugestionamentos, os peixes deveriam ser pequenos para que pudessem ser aplicados critérios mais rigorosos para a seleção dos sintomas patogenéticos, os quais não seriam mais completamente dependentes do julgamento pessoal do diretor do EPH.

Na década de 1980, um grupo de médicos franceses fez uma reanálise das patogenesias de alguns medicamentos bastante usados pelos homeopatas e citados em *The Encyclopaedia of Pure Materia Medica* de T.F. Allen (1837-1902) - obra de referência em matéria médica homeopática [11]. O resultado é compatível com o do grupo de investigação de Baltimore, 100 anos antes: houve uma sensível diminuição no número de sintomas incluídos na enciclopédia de Allen, com uma taxa de 22% de confirmação dos sintomas incluídos para os 5 medicamentos estudados [12].

Numerosos achados na literatura médica e homeopática também mostram que uma pessoa 'normal', ou supostamente saudável, pode relatar sintomas sem o uso de medicamentos [13], quando usam placebo na fase 1 dos ensaios clínicos [14-16] ou em EPHs [17,18]. Uma enquete com estudantes brasileiros de medicina aparentemente hígidos, mostrou uma elevada incidência de alterações no estado de saúde, numa observação retrospectiva de 7 dias, sendo maior a proporção de sintomas relatados pelo grupo das mulheres [19]. A incidência média de sintomas foi de 7,2 por indivíduo, com variação de 1 a 20. As alterações foram em sua maioria de natureza leve e não-continuada, sendo que 38% delas representavam mudanças somáticas, 35% mudanças mentais e 27% sintomas gerais, em geral similares às associadas com o uso de placebo em estudos clínicos controlados. Manifestações moderadas ou graves das alterações, bem como a intermitência de quase 60% delas, mostram que elas podem ter uma interpretação difícil nos EPHs se não forem adequadamente controlados e excelentemente conduzidos.

Os resultados desse estudo evidenciam a necessidade de usar desenhos experimentais rigorosos e técnicas apropriadas de controle, discriminando sintomas comuns ao voluntário dos sintomas novos ou característicos eventualmente provocados pelo medicamento testado. A validade e confiabilidade dos resultados de EPHs depende nitidamente de 3 aspectos: seleção de uma amostra quantitativamente suficiente de voluntários saudáveis e honestos, uso de desenhos experimentais sensíveis e bem controlados que minimizem os erros sistemáticos e aplicação de critérios claros, pré-definidos, para a seleção dos efeitos patogenéticos a serem atribuídos ao medicamento testado. Além disto, a qualidade da supervisão e o estilo de interação com os voluntários deve ser conscientemente planejado e descrito, bem como a definição dos instrumentos de coleta e mensuração dos efeitos. Por fim, cabe lembrar a necessidade de publicar relatos de boa qualidade e que possam ser, no futuro, reproduzíveis.

Estratégias de minimização de erros, como o uso de grupo placebo comparativo, voluntários sem relação de dependência com o pesquisador e que desconhecem o que estão usando, supervisores que desconhecem a substância testada e quem está usando placebo ou medicamento, balanceamento dos grupos em termos de gênero, uso de instruções padronizadas, período de pré-observação com e sem placebo, definição prévia de diretrizes para seleção de efeitos patogenéticos, critérios claros de inclusão e exclusão, randomização e supervisão moderada foram propostos por autor brasileiro em 1996 [4], em publicação de língua inglesa, numa tentativa de evitar o fenômeno da inflação de efeitos patogenéticos em EPHs que decorria da aplicação das diretrizes ditadas por Hahnemann. A tabela 1, extraída do artigo acima referido, sumariza as principais falhas, suas implicações e as estratégias de correção:

Tabela 1 - Falhas metodológicas nos EPHs de Hahnemann e propostas de estratégias de minimização

Falhas metodológicas	Consequências	Estratégias de minimização
Ausência de grupo controle	Superestimativa dos efeitos do medicamento (sintomas habituais dos voluntários + sintomas ao acaso + sintomas do medicamento)	Uso do grupo placebo comparativo
Uso de amigos bem conhecidos e ouvintes de conferências como voluntários (simpatizantes)	Superestimativa dos efeitos do medicamento (efeito placebo para agradar o pesquisador/'mestre')	Uso de voluntários não-subservientes + comparação com placebo + voluntários 'cegos' quanto ao medicamento
Voluntários informaram que estavam usando um medicamento para observar os efeitos sobre eles	Superestimativa dos efeitos do medicamento (expectativa + efeitos condicionadores)	Uso de placebo e medicamento de forma cega + padronização de instruções imparciais
Registrar todas as queixas, sintomas e mudanças observados durante a ação do medicamento, mesmo que a pessoa tenha notado sintomas semelhantes em si próprio em momento consideravelmente anterior	Superestimativa dos efeitos do medicamento (sofisma por falsa causa - <i>post hoc ergo propter hoc</i> + sintomas que ocorrem naturalmente)	Uso de um grupo comparativo usando placebo + comparação entre sintomas nos 2 grupos e a partir de um período de pré-observação + critérios pré-definidos para seleção de efeitos patogenéticos
Ausência de 'mascaramento/cegamento' nos voluntários ou nos supervisores do ensaio	Superestimativa dos efeitos do medicamento (percepção seletiva + efeito dos	Estudo duplo cego de voluntários e supervisores + julgamento causal por

investigadores)	voluntários
Supervisão rigorosa e entrevistas diárias (ou a cada 2-3 dias) com os voluntários + registro diário em um caderno de bolso	Superestimativa dos efeitos do medicamento (efeito <i>Hawthorne</i> + viés por revocação)
Proibição imediata de café, chá, temperos e bebidas alcoólicas (ou drogas medicinais)	Superestimativa dos efeitos do medicamento (efeitos de abstinência, superficialização de sintomas ocultos)
Definição vaga de voluntário saudável - inclusão de voluntários não-saudáveis	Superestimativa dos efeitos do medicamento (voluntários registrando sintomas relacionados à doença anterior e atual)
Sem escolha aleatória de voluntários	Superestimativa dos efeitos do medicamento (efeito dos investigadores)

Neste mesmo estudo, foram mostradas as características comuns e diferenciais entre os EPHs e ensaios clínicos fase 1. Apesar de ambos recrutarem um número restrito de voluntários aparentemente sadios para observar as mudanças provocadas pelos medicamentos testados em ensaios controlados, os EPHs objetivam a produção de mudanças objetivas ou subjetivas – imprevisíveis ou idiossincráticas - para a futura prescrição do medicamento, que são registradas nos mínimos detalhes, enquanto os ensaios de fase 1 são planejados para avaliar a segurança e o perfil farmacocinético das drogas, não sendo dada muita relevância à modalização ou descrição detalhada dos sintomas neles relatados, os quais são em geral comuns e dose-dependentes. A relevância e o impacto exercidos pelo estudo, com sua tradução e publicação nos idiomas francês, espanhol e português [20-22], mostra a importância deste debate na comunidade homeopática, que também era objeto da atenção de outros pesquisadores brasileiros, cujas colaborações para o desenvolvimento do tema serão sumariamente descritas no tópico seguinte.

### A contribuição brasileira

Logo após a saída de Mure do Brasil, outros médicos lideraram o ensino e a difusão da homeopatia no Brasil, com realização de patogenesias em alguns poucos voluntários (ou autoexperimentações), que eram publicadas em revistas homeopáticas como *Annaes de Medicina Homeopathic*, do Instituto Hahnemanniano do Brasil [23-25]. As experimentações eram geralmente feitas em ambientes acadêmicos, envolvendo professores e alunos, seguindo o modelo já adotado em outros países de ter a experimentação patogenética como ponto central das estratégias pedagógicas adotadas, dentro de uma postura de aprender pela experiência reflexiva.

Essa postura foi e continua a ser adotada no Brasil, seja em cursos de graduação em medicina (disciplinas optativas) ou de formação de especialistas em homeopatia. Para exemplificar e mostrar um exemplo de aprendizagem vivencial reflexiva, a seguir, será descrita a primeira experiência deste autor na condução de um EPH.

Onze alunos do 9º período do Curso de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), enquanto cursavam a disciplina optativa de “Introdução à Homeopatia”, aceitaram participar como voluntários, em 1985, de um EPH, em que foi utilizado o medicamento homeopático *Lycopodium clavatum* 3cH, obtido de fonte brasileira pelo Prof. Gilberto Luiz Pozetti e por ele preparado, comparado com placebo [26]. O medicamento e o placebo foram administrados em glóbulos de sacarose (5 glóbulos, ao acordar em jejum, durante 14 dias para cada fase), sendo que os glóbulos do placebo não foram embebidos no veículo alcoólico usado na preparação dos medicamentos. Foram excluídos do estudo, desenvolvido em duplo-cego e com cruzamento, os voluntários sob tratamento medicamentoso continuado ou que utilizaram medicamentos menos de um mês antes. Cada voluntário fez um exercício de observação dos sintomas durante os 7 primeiros dias prévios ao início do experimento, num diário em que constava o termo de consentimento pós-informação e espaços para anotação dos sintomas vivenciados durante o estudo, além de informarem dados gerais sobre sua saúde e características peculiares relativas a psiquismo, sono, transpiração, apetite, sensações cenestésicas habituais, entre outras informações. Antes e ao término de cada fase foram realizadas dosagens bioquímicas de glicose, ácido úrico, colesterol e triglicérides, bem como exame de urina tipo 1. Os sintomas mais marcantes apresentados pelos voluntários são descritos a seguir.

Tabela 2. Sintomas observados no EPH de *Lycopodium clavatum* 3cH entre alunos da UFU (1985); entre parênteses, número atribuído para identificação de cada voluntário

	Placebo	<i>Lycopodium clavatum</i> 3 CH
<b>Sintomas mentais</b>	Depressão (2,4) Irritabilidade sem motivo (8) Irritabilidade, < barulho (8) Sonho, matando junto com a namorada, um professor da universidade (8) Sonho de briga violenta, amigo massacrava faixa-preta de karatê (8) Comportamento explosivo com amigo (8)	Ansiedade e taquicardia, < 20h (1) Insônia (1) Sensação de desamparo, desproteção (2) Angústia, < crepúsculo (2) Labilidade emocional (10) Choro fácil (9) Pessimismo (9)
<b>Sintomas gerais</b>	< 17 horas (8)	< no horário do crepúsculo (2)
<b>Sintomas locais</b>	Tonturas pela manhã (2) Erupções acneicas, frente e região retroauricular esquerda (1) Coriza nasal matinal, aquosa (3) Epigastralgia, 17 h, > leite gelado e < após refeições, com náuseas (5) Cefaleia, média intensidade, < barulho (5) Tornozelo esquerdo, erupções eritematosas, como picadas de insetos, pruriginosas (9) Queimação epigástrica, < 08:30h e > ingestão de leite, desencadeada por ansiedade (9) Tenesmo retal (9) Defecação normal em habitual quadro de constipação (10)	Soluços (11) Dor de garganta, iniciada às 17:30h, lado esquerdo, > bebidas e comidas quentes, acompanhada de adenomegalia cervical (2) Prurido na região perianal, < banho (8) Pé esquerdo, borda lateral fissura, pruriginosa (8) Pé esquerdo, placa pruriginosa na borda medial da planta (8) Pé esquerdo, arco plantar, descamação furfurácea, pruriginosa (8) Pé direito, borda lateral, vesículas (9) Abdome, distensão e flatulência, < tarde, < 16-20h (7) Abdome, flatulência (9)

Legenda: <: agravamento por; >: melhora por

Na análise dos sintomas, destacam-se aqueles apresentados pelo voluntário 8, tanto em relação ao psiquismo (enquanto usava placebo) quanto nas manifestações cutâneas do pé esquerdo, as quais guardam estreita relação com a descrição de efeitos patogenéticos do *Lycopodium clavatum* (preparado a partir de fontes europeias) descritos na literatura homeopática. Além disso, pode-se perceber uma tendência de concentração dos horários de agravamento no final da tarde, tanto no relato dos que usaram o placebo como daqueles que usaram o medicamento, ao lado de sintomas na área digestiva que constam da patogenesia do medicamento.

Entretanto, durante a discussão dos resultados com os alunos, um deles observou (e estava certo) que teria identificado a fase em que havia usado o medicamento daquela do placebo, pois sentia o gosto do álcool no medicamento e não no placebo. Tal observação, que muito provavelmente foi comunicada aos demais durante o curso da experimentação, invalidou a desejada aplicação do duplo-cego, bem como motivou a não-publicação dos resultados em periódico, que somente agora é feita, em caráter educacional. Contribuiu também para a não-publicação o fato de sintomas apresentados na primeira fase continuarem na fase seguinte, em eventual contaminação dos resultados por reduzido tempo de espera antes de iniciar o outro medicamento. Excesso de rigor? Entretanto, alguns anos depois, foi o autor informado que o voluntário 8 (que havia se mudado para Ribeirão Preto) se submeteu a tratamento homeopático naquela cidade, tendo sido prescrito o medicamento *Lycopodium clavatum*, com excelentes resultados.

Esta foi a primeira experiência do autor na condução de EPHs, aqui descrita para ilustrar a complexidade que envolve a realização de tais tipos de estudos, a serem realizados sempre de forma rigorosa e controlada. A experiência serviu de base para a publicação, em 1986, de um estudo crítico sobre os métodos empregados em EPHs [27], com a proposição de um modelo de desenho experimental (com previsão de plano estatístico e termo de consentimento pós-informação) que foi traduzido e publicado em revista francesa [28]. Ao final deste artigo, alertava o autor que

Ou a homeopatia se apropria do melhor conhecimento e metodologia científica em todas as suas atividades experimentais, gerando informações cada vez mais válidas e confiáveis, ou permanecerá para sempre correlacionada com placebo, ignorância médica e até mesmo charlatanismo [27, p.40].

No Brasil, a Comissão de Pesquisa da Associação Médica Homeopática Brasileira, sob a coordenação de Matheus Marim, desenvolveu em 1995 um protocolo de experimentação nacional para patogenesias homeopáticas em humanos (Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB) [29], que serviu de base para a realização de estudos multicêntricos em núcleos formadores de médicos homeopatas. A preocupação com a confiabilidade das informações patogenéticas já publicadas levou a Comissão também a propor um protocolo de pesquisa para revisão bibliográfica das patogenesias [30]. Por outro lado, e seguindo diretrizes metodológicas diferentes, dezenas de substâncias foram testadas, em autoexperimentações ou experimentações em pequenos grupos, por docentes e alunos do Instituto Mineiro de Homeopatia, inicialmente publicados na Revista do Instituto Mineiro de Homeopatia e periodicamente apresentadas em simpósios e congressos científicos [31].

A tabela abaixo destaca, sumariamente, as publicações de EPHs por pesquisadores brasileiros ao longo das últimas três décadas:

Tabela 2. EPHs publicados por autores brasileiros nas três últimas décadas

Ano	Autoria	Resumo
1988	Caixeta AB [32]	Experimentação da <i>Riboflavina</i> 30cH em 10 voluntários (5 homens e 5 mulheres), com descrição de sintomas mentais, gerais e locais, especialmente cardíacos, respiratórios, urinários e digestivos.
1988	Marim M [33]	Experimentação em duplo-cego de <i>Stannum</i> em diluições ascendentes 6cH, 12cH, 30cH, 200c, 1000c, 10.000c, 50.000c, tendo sido usado antes da experimentação o placebo por todos os 21 voluntários (13 mulheres e 8 homens) que participaram do EPH (pacientes da clínica do coordenador do EPH, em tratamento homeopático há pelo menos 2 anos), com 13 meses de tempo médio de participação. Foram realizados diversos exames bioquímicos e ECG antes do estudo, com suspensão do medicamento homeopático pelo menos 90 dias antes do início do estudo. Foram observados sintomas comuns a <i>Stannum</i> e ao medicamento dos voluntários em 87,9% dos momentos sintomáticos, com recomendação para buscar entender a resposta global e não parcialidades.
1992	Marim M [34]	Experimentação em duplo-cego de <i>Iodium</i> 6cH, 12cH, 30cH, 200c, 1000c, 10.000c, 50.000c e placebo dinamizado 30cH, usado aleatoriamente por 14 voluntários, com produção de muitos sintomas que não estavam listados na matéria médica homeopática, com recomendação de abolição do placebo em EPHs.
1997	Vieira AAL, Adams SR, Dornelles E, Santos MLS, Sartori O, Ramos UNO - Sociedade Gaúcha de Homeopatia [35]	Experimentação de <i>Hydrocyanicum acidum</i> em 12cH, 200FC, 10.000FC num grupo e 30cH, 1.000FC, 50.000FC em outro, com placebo administrado no início e no fim do experimento, duplo-cego, em 11 voluntários (7 mulheres e 4 homens, alunos do curso de especialização), com tempo médio de participação de 7 meses, selecionados após realização de exames bioquímicos e ECG, com avaliações semanais pelo coordenador do EPH. Foram manifestados muitos sintomas mentais, bem como digestivos, respiratórios, cardiocirculatórios e, nas mulheres, alterações menstruais.
1999	Marim M, Ribeiro Filho A, Frota ES, Sommer M, Salmeron CRQ, Miranda FCR, Gamarra JS [36]	Experimentação em 6 centros de <i>Brosimum gaudichaudii</i> , orientada pelo Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB, em 12cH, 30cH, 200FC, 1.000FC, 10.000FC e 50.000FC e placebo, duplo-cego, em 17 voluntários (10 homens e 7 mulheres), entre 25 a 30 anos, que usaram 3 frascos de <i>verum</i> e 1 de placebo dinamizado aleatoriamente, com tempo de participação variando de 9 a 18 meses. O código dos frascos era conhecido apenas do diretor nacional do EPH. O placebo produziu um número de sintomas comparável ao <i>verum</i> , sendo observado maior manifestação sintomática após o uso do primeiro frasco, em mulheres e na dinamização 50.000FC. Os sintomas mentais foram os mais numerosos, seguidos de sintomas no sono, área do estômago, cabeça e extremidades, conforme a divisão repertorial.
1999	Marim M, Armani M, Forneck MEM, Rita R, Adams S [37]	Experimentação em 4 centros de <i>Bothrops jararacussu</i> , orientada pelo Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB, tendo o veneno sido preparado em

		2 versões: por diluição em água ou por Trituração em lactose, e posterior diluição líquida, nas diluições 6cH, 12cH, 30cH, 200FC, 1.000FC, 10.000FC e 50.000FC e placebo apenas embebido na solução hidroalcoólica, sem dinamização, duplo-cego, em 30 voluntários (20 homens e 10 mulheres), que fizeram uso de 1 a 5 frascos, sendo que 26 deles usaram placebo, em distribuição aleatória. Os voluntários se reuniam com os supervisores a cada 7 ou 15 dias. Não foram observadas diferenças significativas, qualitativas ou quantitativas, nos sintomas obtidos com o medicamento preparado a partir da solução aquosa ou Trituração. Foram manifestados sintomas na área do psiquismo (e sonhos), cabeça, sistemas respiratório, digestivo e locomotor, além de sintomas gerais.
2002	Adams S, Azambuja R, Britto C, Sommer M [38]	EPH de <i>Hura brasiliensis</i> 30cH, 200cH, 1.000FC e 10.000FC realizados em 2 centros, orientado pelo Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB, com inclusão de 18 voluntários (médicos e médicos veterinários, com supervisão a cada 15 dias. Em alguns casos foi intercalado o uso de placebo entre as doses do medicamento, que teve distribuição aleatória. Entre muitos sintomas gerais (cansaço físico e mental prolongados) e locais (extremidades, sistemas digestivo e respiratório, cabeça, tórax), além de mentais, os autores destacaram a produção de um estado de atrapalhamento, confusão mental e de embotamento como efeitos patogenéticos marcantes do medicamento, ampliando a imagem patogenética construída por Mure.
2003	Rosenbaum P, Waisse-Priven S, Paula A, Magalhães T [39]	Experimentação de <i>Lapis lazuli</i> 90K, que seguiu o Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB aplicado no EPH de <i>Brosimum gaudichaudii</i> , com 30 dias de pré-observação e registro no diário por 15 dias prévios ao início, realização de testes laboratoriais antes da inclusão definitiva. Concluíram o EPH 3 voluntários, com registro de sintomas em diversas áreas, não tendo sido usado placebo.
2003	Rosenbaum P, Waisse-Priven S, Mansour MA, Estévez A, Nunes NA, Mangolini FS [40]	Experimentação de <i>Pirita dourada</i> 30K e 200K, preparada por Trituração pelo método hahnemanniano, em 6 voluntários, sendo que 2 deles usaram exclusivamente placebo nas 2 fases, outros 2 usaram a diluição 30K nas duas fases e os restantes usaram 30 K na primeira fase e 200K na segunda fase. Foi obedecido o Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB aplicado no EPH de <i>Brosimum gaudichaudii</i> , sendo os sintomas descritos por experimentador, em ordem cronológica, com o resumo dos efeitos patogenéticos ao final.
2004	Teixeira MZ [41]	Experimentação de <i>Sulphur</i> 30cH, líquido, doses únicas semanais de 3 gotas, máximo de 4 semanas, com suspensão após manifestação de sintoma novo e marcante, duração de 1-2 meses, tendo como experimentadores 21 alunos da disciplina Fundamentos da Homeopatia ministrada na Faculdade de Medicina da USP, preservado o sigilo do nome do medicamento, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.
2009	Teixeira MZ [42]	EPH com 33 estudantes (média de 21 anos de idade) da disciplina Fundamentos da Homeopatia ministrada na Faculdade de Medicina da USP de <i>Arsenicum album</i> 30cH

		(11 alunos, 6 mulheres e 5 homens), <i>Lachesis muta</i> 30cH (9 alunos, 6 mulheres e 3 homens) e <i>Sulphur</i> 30cH (13 alunos, 6 mulheres e 7 homens), que usaram doses semanais do medicamento ou placebo durante 4 semanas, com cruzamento e continuidade por mais 4 semanas. Foram usados para comparação dos sintomas observados com os da matéria médica apenas relatos dos voluntários que manifestaram sintomas patogenéticos novos ou peculiares com uso do <i>verum</i> e também sintomas comuns com uso de placebo. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e os alunos apenas eram informados do nome do medicamento ao final do EPH.
2005 e 2008	Albuquerque PEA, Carneiro SMTPG, Rodrigues MRL, Nechar RMC [43]	EPH conduzido com 20 voluntários, médicos, em 2005 e 2008, em estudo cego, que testaram <i>sulfato de serotonina</i> 30cH, na dose de 10 gotas, 2 vezes ao dia, por até 30 dias. Cada voluntário se auto-observou durante os 6 meses prévios ao início do estudo, com anotação das alterações 30 dias antes de tomar o medicamento. Foram descritos 370 sintomas distribuídos entre todos os experimentadores. Dos 32 sintomas da síndrome serotoninérgica descritos na literatura, 17 ocorreram nas auto-experimentações. Os autores sugerem o uso do medicamento em casos de fibromialgia e síndrome da fadiga crônica.
2001	Fisher P, Dantas F[44]	Foram realizados 2 EPHs com idêntica metodologia para testar <i>Acidum malicum</i> 12cH e <i>Acidum ascorbicum</i> 12cH. Foram incluídos 20 voluntários em cada EPH, duplo-cego, controlado com placebo diluído e dinamizado na 12cH, com duplo-cruzamento e 4 fases de experimentação, sendo tanto o placebo como o <i>verum</i> usados pelo menos por 2 vezes por cada voluntário. Para inclusão, foi aplicado o questionário SF-36, realizados exames bioquímicos e entrevista com o coordenador. Cada medicamento foi usado durante 1 semana, com intervalo mínimo de 1 semana para iniciar nova fase de experimentação, sendo realizada entrevista ao final de cada fase. Foram usados 3 filtros para a seleção final dos sintomas, de forma cega para todos os envolvidos: o voluntário avaliava primeiro a possível associação causal, em seguida o coordenador fazia sua apreciação após a entrevista do voluntário e, por fim, foi aplicado um índice patogenético com 9 itens, criado especificamente para este EPH duplo cruzamento. Não foram relatados efeitos adversos. O duplo-cego foi testado ao final do estudo, sendo de 48% o acerto nas etapas de uso do <i>verum</i> ou placebo no EPH de <i>Acidum malicum</i> e de 50% para <i>Acidum ascorbicum</i> . Foram incluídos 22 possíveis sintomas de <i>Acidum malicum</i> , dos quais 2 bastante sugestivos, enquanto para <i>Acidum ascorbicum</i> 16 sintomas poderiam ser atribuídos ao medicamento, com 3 deles bastante sugestivos.

Legendas: ECG: eletrocardiograma; FC: dinamizações centesimais pelo método do fluxo contínuo; AMHB: Associação Médica Homeopática Brasileira; USP: Universidade de São Paulo

Em 2007 foi publicada, pela primeira vez, uma revisão sistemática dos EPHs publicados em 6 idiomas, entre 1945 e 1995, com especial ênfase na avaliação da qualidade metodológica das publicações [45]. A concepção e liderança do estudo

couberam ao autor deste artigo, que contou com a colaboração de experientes pesquisadores em todo o mundo (os colaboradores do Brasil foram Matheus Marim, então presidente da Comissão de Pesquisa da AMHB e principal responsável pela elaboração do protocolo para patogenesias homeopáticas em humanos, e os professores titulares Hélio Teixeira, da Universidade Federal de Uberlândia, e Luc Louis Maurice Weckx, da Universidade Federal de São Paulo). A busca dos ensaios publicados foi feita com o apoio de bases bibliográficas especializadas (HOMINFORM – British Library of Homeopathy, HOMEINDEX – Biblioteca Brasileira de Homeopatia), consulta a companhias farmacêuticas, busca manual em livros e revistas, consulta cruzada de referências bibliográficas e contatos com peritos na área, além de informações dos revisores, todos com experiência em pesquisa patogenética ou clínica.

Para a extração das informações de cada ensaio, por 2 revisores independentes, foi usado um formulário especialmente construído, contendo 87 itens sobre medicamentos, voluntários, aspectos éticos, amostra, randomização, mascaramento, controle experimental, registro dos sintomas, efeitos adversos, interpretação dos resultados, número de efeitos patogenéticos publicados e apreciação metodológica global sobre o ensaio patogenético. Na avaliação dos critérios de atribuição causal foram consideradas no formulário as seguintes regras: a) Ocorrência pouco tempo depois do uso do medicamento; b) Intensidade do sintoma; c) Duração do sintoma; d) Peculiaridade ou originalidade do sintoma (idiossincrático); e) Convicção íntima do voluntário de que o sintoma foi causado pelo medicamento; f) Comparação com sintomas produzidos pelo placebo; g) Desaparecimento de sintomas antigos ou atuais durante o ensaio; h) Incidência do sintoma em mais de 1 voluntário (confirmação em outros voluntários), além de outros como o i) Associação de modalidades ou sintomas concomitantes; j) Reaparecimento do sintoma após reexposição. Os estudos foram extraídos por 11 diferentes duplas, variando entre 2 a 45 o número de trabalhos analisados por uma mesma dupla.

Foram analisados os resultados de 156 publicações que descreveram efeitos patogenéticos de 143 medicamentos testados em 2.815 voluntários, sendo identificados no total 20.538 efeitos patogenéticos. Cento e dezesseis EPHs foram publicados em revistas médicas homeopáticas, 13 em anais de congressos, 11 sob a forma de livros e 16 em dissertações, monografias ou boletins informativos de instituições oficiais de pesquisa. Mais da metade dos estudos foi publicada no idioma inglês (54%), vindo a seguir o alemão (21%), holandês (11%), francês (7%), espanhol (4,5%) e por último o português (2,5%). A publicação de EPHs, em todos os idiomas, cresceu quantitativamente ao longo das últimas décadas, em particular na última década analisada (aumento de quase 800% em comparação com a primeira década).

Os medicamentos empregados nos testes foram escolhidos principalmente no reino vegetal (75), seguidos de substâncias extraídas de animais (29), minerais (18), substâncias químicas compostas (14) e drogas convencionais (11). Em 2 estudos foram usadas fontes energéticas e 1 dos estudos mencionou o nome da substância em código. A razão mais frequente para seleção das substâncias decorreu da constatação de efeitos medicinais da substância, em geral do reino vegetal, seguida por efeitos tóxicos em seres humanos. Em 30% dos relatos não foi justificada a escolha da substância. O medicamento testado recebeu uma descrição completa da fonte original de sua preparação em 17 estudos e, destes, apenas 7 forneceram uma descrição precisa da forma como foram preparados (em alguns casos foi mencionado que a preparação do medicamento ocorreu de acordo com a farmacopeia homeopática do país). Não foram

relatadas as razões para escolha do medicamento a ser testado em 30% das publicações.

A mediana da amostra foi 15 (média 18), numa faixa de 1 a 103 voluntários. Um único voluntário representou a amostra de 7 estudos e outros 3 usaram 2 experimentadores, um deles o próprio autor do relato. Em 57% das publicações não há menção sobre a faixa etária dos voluntários, enquanto 34% deixam de informar o sexo. As idades variaram de 5 a 76 anos, com participação de 1.169 voluntários do sexo masculino e 857 mulheres. Médicos homeopatas foram os principais investigadores e uma grande proporção de voluntários foi constituída por estudantes de homeopatia. Quinze autores contribuíram para a publicação de 52% dos estudos.

Apesar da tradição, só 64 estudos explicitamente relataram o uso de um diário para anotação dos sintomas pelos voluntários, e, destes, 28 usaram diários abertos, com folhas em branco para registro, enquanto 13 usaram diários semiestruturados, com sugestão apenas das áreas de sintomas. Informações muito importantes para a análise e replicação futura de EPHs não constavam ou não foram coletadas num número significativo das publicações analisadas.

Houve grande variabilidade nos métodos e resultados dos estudos. Observou-se crescimento quantitativo na publicação de ensaios patogenéticos ao longo das décadas, que não foi acompanhado pelo incremento na qualidade metodológica dos estudos, avaliada por índice de qualidade metodológica (IQM), desenvolvido pelo autor principal do estudo, com faixa de escore entre 4 a 16 pontos, e construído a partir de 4 componentes: randomização, mascaramento de voluntários e investigadores, critérios de inclusão e exclusão no EPH e critérios pré-definidos para atribuição causal dos efeitos patogenéticos relatados. Os resultados dos escores foram ordenados em 4 classes: publicações que obtiveram escores 4, 5 e 6 foram consideradas como classe I, as com escores 7,8,9 e 10 foram incluídas na classe II, enquanto as que obtiveram escores 11, 12 e 13 integraram a classe III, sendo a classe IV composta por EPHs com escores compreendidos entre 14 e 16. O cálculo de kappa para os componentes do IQM, na dupla que realizou maior análise conjunta de EPHs, mostrou uma concordância razoável para a ocultação da alocação na randomização ( $k=0,32$ ), moderada para a geração da sequência na randomização ( $k=0,49$ ) e boa para os critérios de exclusão ( $k=0,65$ ) e mascaramento do supervisor ( $k=0,69$ ), sendo muito boa para a questão sobre randomização ( $k=0,89$ ) e critérios de inclusão ( $k=1,0$ ).

Considerando os idiomas em que foram publicados mais de 10 estudos, há uma diferença estatisticamente significativa entre o holandês e os demais ( $p=0,001$  para comparações múltiplas de Dunnet), conforme o Gráfico 1:

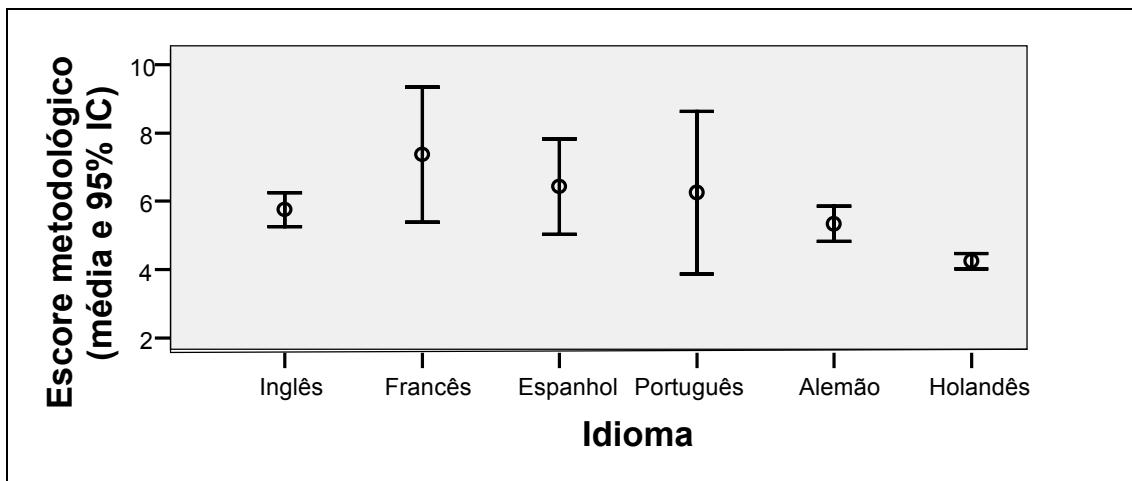


Gráfico 1. Média dos escores metodológicos por idioma de publicação

A média global dos escores dos EPHs analisados na amostra foi de 5,65, com amplo predomínio de estudos de baixa qualidade metodológica (41,5% com escore 4; 34,5% com escore 5-6; 14% com escore 7-8; 4,5% com escore 9-10; 4,5% com escore 12; 1,0% com escore 13), com 76% dos estudos sendo incluídos na Classe I. A randomização foi descrita em apenas 15 estudos, datando o primeiro de 1961, sendo que 9 deles foram publicados entre 1985 e 1995. Somente 2 estudos mencionaram como foi gerada a sequência dos voluntários no ensaio (programa computacional e tabela de números aleatórios). Raros estudos descreveram de forma clara o ocultamento da alocação, em geral por meio de código pré-definido a partir do qual os frascos eram identificados, porém a descrição citava apenas o uso de tais frascos sem a identificação do procedimento específico de ocultamento da alocação. O mascaramento dos voluntários foi descrito em 83 estudos (53%) e o dos supervisores em 51 estudos (33%). O duplo-mascaramento foi registrado em 41 estudos (26%), enquanto o mascaramento exclusivo dos voluntários em 33 EPHs (21%). A verificação do conhecimento pelos voluntários, após o término da administração do medicamento, sobre a substância por eles usada, quando o placebo também foi administrado concomitantemente a outros membros do grupo ou ao próprio voluntário em momentos diferentes, não foi relatada em nenhum ensaio.

A qualidade metodológica dos EPHs publicados mostra uma tendência ao surgimento de estudos de melhor qualidade metodológica no decorrer das diferentes décadas ( $r_s=0,218$ ;  $p=0,006$ ) bem como pequeno crescimento nos estudos de melhor qualidade metodológica nas duas últimas décadas, conforme mostra o Gráfico 2:

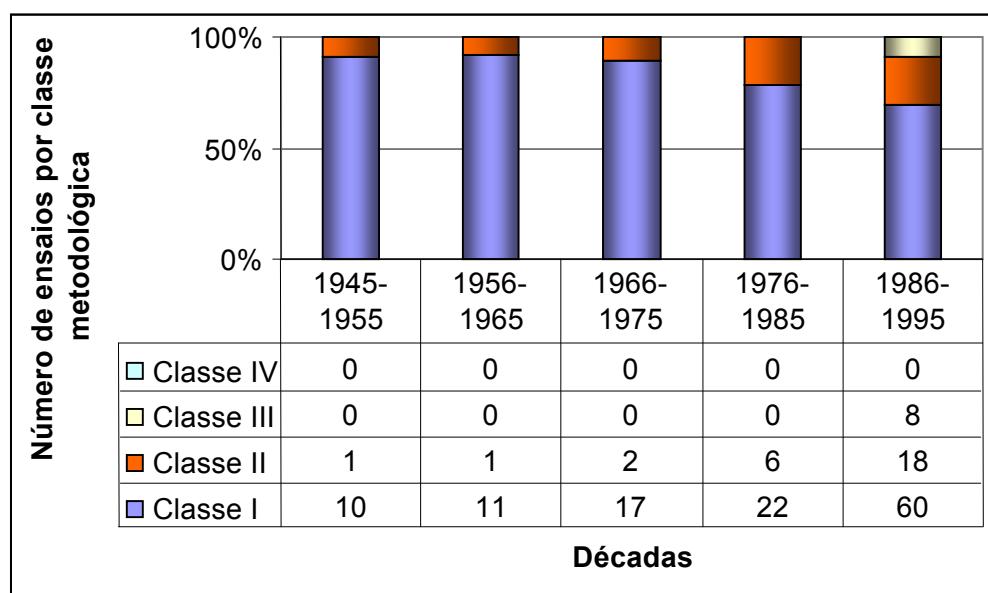


Gráfico 2. Evolução da qualidade metodológica nas décadas de 1945 a 1995 (%)

Os critérios de inclusão não foram citados em 78% das publicações. Naquelas em que foram mencionados, se basearam na história clínica (94%) e em exames complementares (53%), seguido da aplicação de questionários de qualidade de vida e questionários psicológicos (11,7% cada). A avaliação do estado de saúde antes da admissão dos voluntários não foi relatada em 65% deles. Em 134 publicações (86%) não foram mencionados critérios para selecionar os efeitos ou sintomas atribuídos exclusivamente ao medicamento testado (efeitos patogenéticos) de outros sintomas que poderiam não estar relacionados ao medicamento homeopático administrado. Entre os critérios de avaliação de efeitos patogenéticos empregados nos estudos de melhor qualidade, destacaram-se a incidência do sintoma em mais de 1 voluntário (33%), seguido da intensidade do sintoma e sua peculiaridade ou originalidade (ambos com 28%). Os escores metodológicos dos estudos apresentaram correlação positiva com o tamanho da amostra ( $r_s=0,287$ ;  $p<0,001$ ) e com a percepção de confiabilidade dos revisores ( $r_s=0,375$ ,  $p<0,001$ ), sendo porém negativa para o número de efeitos por voluntário ( $r_s=-0,204$ ;  $p=0,011$ ).

A evolução dos indicadores responsáveis pelo escore final do IQM nas cinco décadas analisadas mostra um crescimento no uso do mascaramento ao longo dos anos, bem como na descrição dos critérios de avaliação do sintoma para atribuição de causalidade, mais evidente nas duas últimas décadas (Gráfico 3):

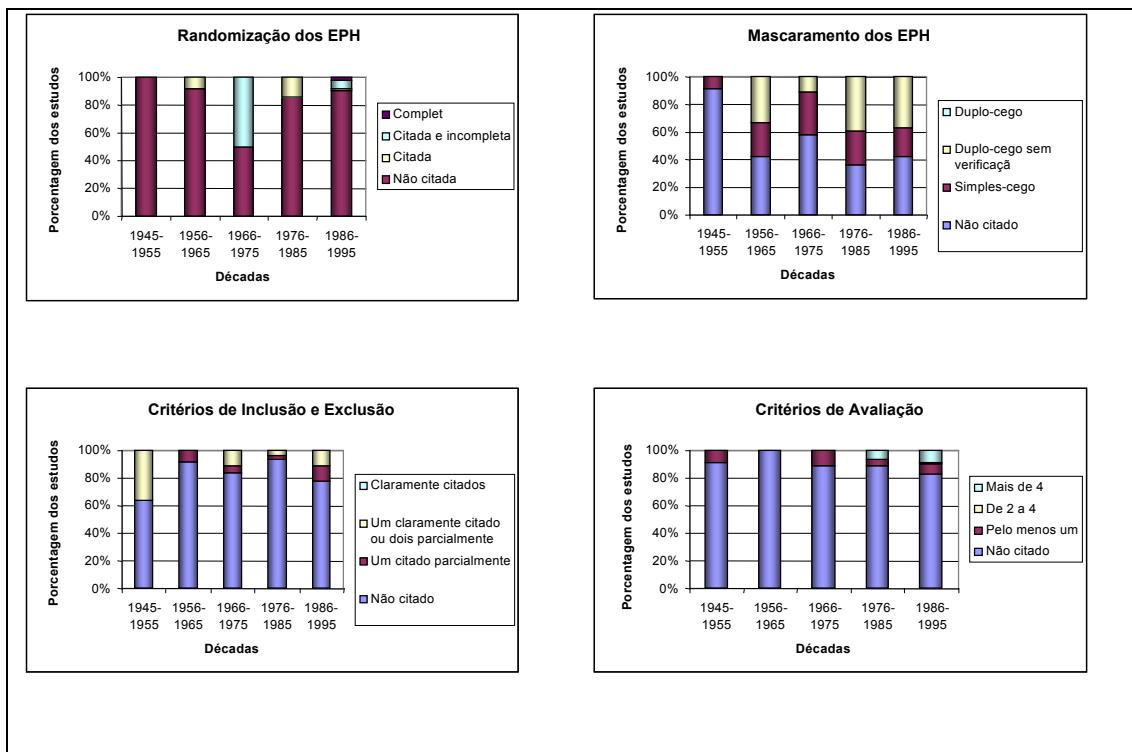


Gráfico 3. Evolução dos componentes individuais do IQM nas 5 décadas (em %)

Os estudos foram de pequeno tamanho, com mediana 15, realizados frequentemente com voluntários vinculados à aprendizagem da homeopatia. Observou-se correlação positiva entre os escores metodológicos no IQM e o tamanho da amostra ( $r_s=0,287$ ;  $p<0,001$ ). A mediana de duração dos ensaios foi de 44 dias, nos 99 estudos que a informaram (média 82, moda 14, desvio-padrão 108). Foi difícil estimar, em alguns casos, a duração exata do estudo pela ausência de informações mais precisas. Ela variou entre 1 dia a 18 meses, sendo que em alguns casos os voluntários continuavam com a auto-observação e descreviam seus sintomas vários meses após o uso do medicamento, os quais eram incluídos como sendo patogenéticos. A duração do estudo foi correlacionada positivamente com o número médio de efeitos patogenéticos por voluntário ( $r_s=0,216$ ;  $p=0,031$ ). Os estudos de melhor qualidade metodológica tiveram menor duração do que os de pior qualidade, embora estatisticamente insignificante. Placebo foi usado em 56% das publicações, mas frequentemente os sintomas produzidos não foram usados na comparação e alguns investigadores progressivamente abandonaram o seu uso. Informações muito importantes para a análise e replicação futura de EPHs não constavam ou não foram coletadas num número significativo das publicações analisadas.

A maior parte dos EPHs consistiu de estudos quase-experimentais do tipo antes-depois, com ou sem grupos paralelos que faziam uso de placebo, embora seja notável a tendência mais recente de realização de estudos experimentais randomizados e placebo-controlados, 14 deles com cruzamento. Apenas 22 estudos incluíram um período de observação sem o uso de qualquer medicamento ou placebo antes de iniciar o ensaio, enquanto outros 25 fizeram uso de placebo no período de observação prévia. Destes estudos, 5 fizeram observação prévia com e sem placebo. Entre os 11 melhores estudos, 9 se valeram do período de observação prévia para treinamento e comparação posterior dos sintomas manifestados pelos voluntários. Em 56 estudos foi

usado grupo comparativo, embora seja difícil em alguns casos a afirmação de que efetivamente tenha se dado uma comparação em função da intenção de uso do placebo apenas para gerar maior atenção entre os voluntários. Apenas 48 dos relatos descreveram uma entrevista inicial com os voluntários (anamnese com queixas atuais ou antecedentes patológicos), porém raramente especificavam sua duração ou conteúdo. Entrevistas de seguimento foram mencionadas em 31 relatos, enquanto que 117 se abstiveram de comentar sua existência.

Com exceção de 3 publicações (2%), todas relataram a ocorrência de efeitos patogenéticos atribuíveis ao medicamento testado, independentemente do tipo de medicamento, diluição usada e número de voluntários. Em média, foram descritos 132 efeitos por publicação, variando de 0 a 1.100 sintomas, com mediana de 88. Cada voluntário gerou, em média, 7,3 sintomas. Uma apreciação geral dos vários estudos mostra uma alta incidência de sintomas comuns e gerais, como irritabilidade, tristeza, cefaleia, alterações cutâneas, sintomas digestivos e relacionados ao sono. A maioria dos eventos ocorreu na primeira semana após o uso do medicamento, mas foram descritos (em 36 publicações) relatos de sintomas com aparecimento tardio, muitas semanas após o início do estudo. Em geral, os efeitos eram de curta duração (horas ou poucos dias).

O número médio de efeitos patogenéticos por voluntário foi negativamente correlacionado com a ausência de randomização ( $r_s=-0,203$ ;  $p=0,012$ ), mascaramento ( $r_s=-0,171$ ;  $p=0,034$ ) e tamanho da amostra ( $r_s=-0,356$ ;  $p<0,001$ ). A incidência de efeitos patogenéticos, em geral leves e sem riscos sérios à saúde, foi observada em mais de 80% dos voluntários, com tendência a estar inversamente associada com a qualidade metodológica dos estudos. Ensaio de qualidade superior produziram menos efeitos patogenéticos quando comparados a ensaios de menor qualidade metodológica.

No total, 769 voluntários atuaram como controles, e o placebo foi usado em 56% dos experimentos. Em cerca de 16% dos ensaios houve uma fase preliminar com uso de placebo. O placebo foi descrito como completamente indistinguível do medicamento ativo em 33 ensaios (21%). O uso de placebo homeopático (diluído e dinamizado), preparado conforme a farmacotécnica homeopática, foi relatado em apenas um estudo, publicado em 1952. O placebo foi usado com várias finalidades: controle para comparação, instrumento para aumentar a consciência dos voluntários e para eliminar sintomas semelhantes ocorridos no grupo em uso do medicamento.

Abandono do estudo pelos voluntários foi relatado em 34 publicações, sendo em geral muito baixo. Nos estudos de classe 3 foram descritos abandonos em 50% deles, com uma incidência média de 10% dos voluntários (18/179), sendo atribuído a efeitos adversos em apenas 1,1% dos casos. Já nos estudos de classe 2, ocorreu desistência em 18,6% dos voluntários e em 12 dos 28 estudos, sendo novamente de 1,1% o porcentual de abandonos por efeitos adversos (12/1113). Na classe 1, foram registrados abandonos em 22 estudos dos 120 (18,3%) e em 6,1% dos voluntários, com 2% dos abandonos atribuídos a efeitos adversos. No contexto dos EPHs, entretanto, torna-se bastante difícil esta distinção, pois efeitos patogenéticos são, por definição, esperados e desejados, o que contraria a definição tradicional de efeitos adversos como indesejáveis causas de sofrimento.

Uma análise comparativa das principais características dos melhores estudos publicados (escores 12 e 13) com igual número de publicações que obtiveram o menor

escore (4), escolhidas aleatoriamente por sorteio após pareamento do ano de publicação, mostrou que os estudos de pior qualidade metodológica não relatam uso de placebo, período de pré-observação e critérios de julgamento, produzindo 2 vezes mais sintomas que os melhores. Adicionalmente, a amostra estudada incluiu apenas delineamentos quase-experimentais do tipo antes-depois, com produção de efeitos patogenéticos pela totalidade de voluntários que receberam o medicamento.

A susceptibilidade dos indivíduos à exposição de medicamentos homeopáticos foi variável, embora tenha sido observada, em todas as décadas, uma alta porcentagem de estudos em que todos os voluntários apresentaram sintomas atribuídos ao medicamento homeopático administrado. Em média, 84% dos voluntários que fizeram uso de medicamentos homeopáticos nas experimentações apresentaram 1 ou mais sintomas, sendo 100% a mediana dos 97 estudos em que foi possível calcular a sensibilidade dos voluntários aos medicamentos administrados. Em apenas 1 dos estudos foi mencionada, explicitamente, a inexistência de qualquer sintoma que pudesse ser atribuído ao medicamento testado. O Gráfico 4 mostra a taxa de susceptibilidade dos voluntários em relação à classe metodológica dos EPHs:

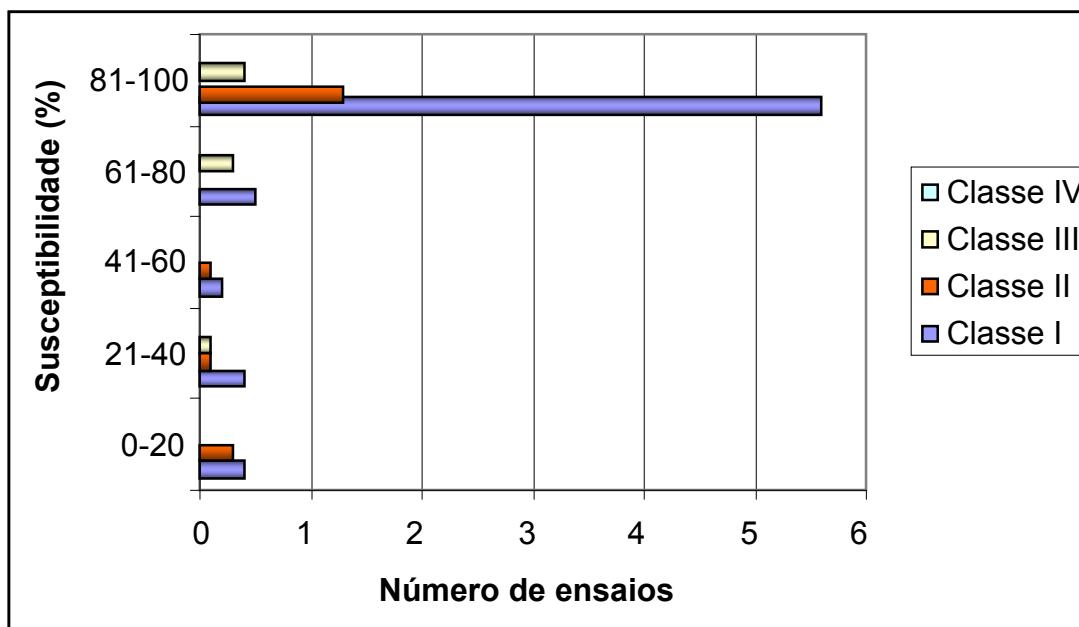


Gráfico 4. Porcentagem de voluntários sensíveis segundo a classe metodológica

Os resultados da revisão sistemática acima relatados oferecem um panorama dos EPHs publicados até 1995. Na discussão que se seguiu à sua publicação, foi questionado se não teria havido por parte dos autores excesso de rigor [46]. A tendência percebida na própria revisão mostra a melhoria na qualidade metodológica dos EPHs na última década, não tendo sido incluída naquela amostra, por exemplo, estudos com duplo cruzamento e que se valeram de diversos filtros para a seleção dos efeitos patogenéticos, como o relatado por Fisher e Dantas [44], e que apontaram sintomas provavelmente associados aos medicamentos testados. Por outro lado, parece ser muito pouco razoável, ou bastante desproporcional, acreditar que todos os milhares de sintomas relatados nos EPHs sejam fruto da fantasia, de estados alterados de consciência ou consistam de meras invencionices dos voluntários. Apesar da grande

subjetividade que envolve a geração de resultados nos EPHs e, portanto de sua alta complexidade, é digno de nota o esforço demonstrado por um grupo de homeopatas, ao longo da história, para aprimorar e tornar cada vez mais objetivos os resultados obtidos em tais ensaios, para torná-los válidos e confiáveis, além de úteis para o benefício dos pacientes.

### Considerações finais

A validade e a confiabilidade das informações produzidas a partir de ensaios patogenéticos homeopáticos é fundamental para o êxito da prática clínica e da pesquisa em homeopatia. Os EPHs foram uma contribuição original da homeopatia, no campo da ciência médica experimental, para identificar alterações predominantemente psíquicas, e secundariamente físicas, induzidas por medicamentos ultradiluídos e sucussionados em voluntários aparentemente sadios. A descoberta precoce de mudanças sensoriais, altamente subjetivas, num determinado paciente ainda sem as manifestações clínicas da doença, pode ser a chave para a prescrição de um medicamento homeopático que venha a corrigir rapidamente o desvio pressentido da normalidade, ainda sob a forma de uma sensação, levando à desejada prevenção secundária. Tais manifestações, habitualmente, não constam dos relatos de intoxicações, nem tampouco dos modernos estudos de fase 1 para teste de drogas, dos quais os EPHs podem ser considerados como precursores.

Entretanto, desde Hahnemann se tem advogado a possibilidade de prescrição de substâncias utilizadas como medicamentos que são capazes de produzir efeitos nocivos nos seres humanos, sem a necessidade de realização de EPHs, que exigem uma grande capacidade de organização, recursos humanos qualificados e investimento financeiro. No Brasil, por exemplo, Costa já utilizava, em 1960, a estreptomicina no tratamento de vertigens nos seus pacientes, com base nos efeitos adversos da droga [47]. Mais recentemente, tem sido proposto de forma sistemática por Teixeira [48], a transformação de fármacos modernos, que apresentam efeito rebote ou reações paradoxais, em novos medicamentos homeopáticos que poderiam estimular reações orgânicas curativas.

Hahnemann, em 1810, significativamente deu o título de *Organon da arte racional de curar* à primeira edição do livro-base da homeopatia (*órganon*, segundo o Dicionário Houaiss, significa um meio ou instrumento para o pensamento correto e para a verdadeira ciência). Enquanto arte racional de curar, a homeopatia não pode prescindir da crítica sistemática e sistematizada sobre as suas concepções e práticas, por meio da discussão aberta e fundamentada. Neste contexto, adquire especial significado a incorporação dos conhecimentos da lógica clínica homeopática, que neste artigo foi aplicada para apreciar a relevante e sensível questão da confiabilidade e validade das informações obtidas em EPHs.

*Aude sapere!* registrou Hahnemann como subtítulo da segunda edição do seu *Organon*. No quebra-cabeça da homeopatia, em interessante analogia de Reilly [49], ainda faltam muitas peças para serem descobertas e adequadamente posicionadas, para fazer sentido e dar coerência ao conjunto de fatos acumulados ao longo de mais de 200 anos por competentes e honestos médicos que se valem da homeopatia, e cientistas que tentam desvendar os seus segredos.

## Referências

1. Dantas F. Lógica clínica homeopática. *Rev Homeop.* 1991;56:48-54.
2. Wisse-Priven S. *Hahnemann: um médico de seu tempo: articulação da doutrina homeopática como possibilidade da medicina do século XVIII.* São Paulo: Educ/Fapesp; 2005.
3. Haehl R. *Samuel Hahnemann: his life & work.* New Delhi: B Jain; 1983.
4. Dantas F. How can we get more reliable information from homoeopathic pathogenetic trials? A critique of provings. *Br Hom J.* 1996; 85:230-6.
5. Lindsley BT. *Pioneers of homoeopathy.* Philadelphia: Boericke & Tafel, 1897.
6. Hahnemann S. *Organon da arte de curar.* 6<sup>a</sup> ed. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann; 1995.
7. Mure B. *Patogenesia brasileira e doutrina da Escola do Rio de Janeiro.* São Paulo: Roca, 1999.
8. União Americana de Experimentadores. Sugestões para a experimentação de substâncias no homem são. *Selecta Hom.* 2001;9:23-38.
9. The Medical Investigation Club of Baltimore. *A pathogenetic materia medica.* Philadelphia: Boericke & Tafel; 1895.
10. Bellows HP. The test drug-proving of the O.O. & L. Society: a reproving of Belladonna being an experimental study of the pathogenic action of that drug upon the healthy human organism. Boston: The O. O. & L. Society; 1906.
11. Allen TF. *The Encyclopedia of Pure Materia Medica.* New Delhi: Jain Publishers, 1982.
12. Jouanny J. Contribution à l'étude de la fiabilité des pathogenesies. Lyon: Boiron, 1983.
13. Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. *New Eng J Med.* 1968;279:678-9.
14. Nony P, Boissel JP, Girard P, et al. The role of an initial single-blind placebo period in phase I clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol.* 1994;8:185-7.
15. Sibille M, Deigat N, Olagnier V, Durand DV, Levrat R. Adverse events in phase one studies: a study in 430 health volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42:389-93.
16. Rosenzweig P, Brohier S, Zipfel A. The placebo effect in healthy volunteers: influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:578-83.
17. Clover AM, Campbell AC, Jenkins MD. Report on a proving of Pulsatilla 3x. *Br Hom J.* 1980;69:134-49.
18. Walach H. Does a highly diluted homeopathic drug act as a placebo in healthy volunteers? Experimental study of belladonna 30C in double-blind crossover design - a pilot study. *J Psych Research.* 1993;37:851-60.
19. Dantas F. Incidência de efeitos patogenéticos não-farmacológicos e triviais numa amostra de estudantes de medicina. *Rev Homeop.* 2004;69:5-10.
20. Dantas F. Nécessité d'améliorer la fiabilité de l'information en homéopathie: évaluation critique des "provings". *L'Homéopathie Européenne.* 1997;4:17-22.
21. Dantas F. Como podemos obtener información más confiable de los estudios de patogenesias? Una critica a las experimentaciones puras. *Bol Mex Hom.* 1997;30: 61-8.
22. Dantas F. Como podemos obter informações mais confiáveis de ensaios patogenéticos homeopáticos? Uma crítica das experimentações. *Rev Homeop.* 1998; 63:45-51.
23. Cardoso L. *Formalium. Annaes de Medicina Homeopathica* 1901;3:225-35.

24. Ribeiro Filho A. A patogenesia da Carnauba (*Corypha cerifera*). Hom. Brasileira. 2000;6:111-6 [reimpressão de Alfredo Maia, 1904, in Annaes de Medicina Homeopathica].
25. Ribeiro Filho A. Orysa mucida. Rev Homeop. 2002;67:55-62 [reimpressão de Dias da Cruz, in Annaes de Medicina Homeopathica, 1912].
26. Pozetti GL. Variedades brasileiras de *Lycopodium clavatum L.* Rev. Homeop. 1984;163:11-3.
27. Dantas F. Experimentação patogenética: abordagem metodológica. Rev. Homeop. 1986; 171:33-40.
28. Dantas F. Expérimentations pathogenétiques: abord methodologique. Homéopathie. 1987; 5:49-54.
29. Marim M. Brosimum gaudichaudii: Experimentação Pura. São Paulo: Organon; 1998.
30. Marim M, Moreira VMS, Sommer M, et al. Protocolo de pesquisa para revisão bibliográfica das patogenesias. Rev Homeop. 1997;62:70-7.
31. Beier M, Cruz ACG, Araújo JL, Vieira MF, Peixoto SP. Reflexões éticas sobre a auto-experimentação de Molybdenum metallicum e sua aplicação clínica. Revista de Homeopatia 2014; 77:48.
32. Caixeta AB. Experimentação homeopática da Riboflavina: resultados cardioseletivos. Rev. do IHB. 1988;128:22-7.
33. Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética. Rev Homeop. 1988;53:4-62.
34. Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética II. Rev Homeop. 1992;57:29-89.
35. Vieira AAL, Adams SR, Dornelles E, Santos MLS, Sartori O, Ramos UNO (Sociedade Gaúcha de Homeopatia - Curso de Especialização em Homeopatia). Hydrocianic acidum. Rev. Homeopatia (AMHB). 1997;1:66-80.
36. Marim M, Ribeiro Filho A, Frota ES, Sommer M, Salmeron CRQ, Miranda FCR, Gamarra JS (Associação Médica Homeopática Brasileira - Comissão de Pesquisa). Brosimum gaudichaudii. Rev. Homeopatia (AMHB) 1999;3:76-111.
37. Marim M, Armani M, Forneck MEM, Rita R, Adams S (Associação Médica Homeopática Brasileira - Comissão de Pesquisa). Bothrops jararacussu. Rev. Homeopatia (AMHB) 1999;3:47-74.
38. Adams S, Azambuja R, Britto C, Sommer M. Hura brasiliensis: relato de experimentação brasileira contemporânea. Rev. Homeopatia (AMHB) 2002;4: 27-61.
39. Rosenbaum P, Waisse-Priven S, Paula A, Magalhães T. Lapis lazuli, a proving. Cult. Homeop. 2003;3:1-12 [separata].
40. Rosenbaum P, Waisse-Priven S, Mansour MA, Estévez A, Nunes NA, Mangolini FS. Experimentação de Prita Dourada. Cult. Homeop. 2003;5:81-99.
41. Teixeira MZ. Experimentação patogenética homeopática breve como método didático. Rev Homeop. 2004;69:63-76.
42. Teixeira MZ. Brief homeopathic pathogenetic experimentation: a unique educational tool in Brazil. Evid Based Complement Alternat Med. 2009;6:407-14.
43. Albuquerque PEA, Carneiro SMTPG, Rodrigues MRL, Nechar RMC. Sintomas patogenéticos da serotonina: relato de um grupo de auto-experimentadores. Rev Homeop. 2010;73(3/4):1-6
44. Fisher P, Dantas F. Homeopathic pathogenetic trials of *Acidum malicum* and *Acidum ascorbicum*. Br Hom J. 2001;90(3):118-25.
45. Dantas F, Fisher P, Walach H, et al. A systematic review of homeopathic pathogenetic trials published from 1945 to 1995. Homeopathy. 2007;96(1):4-16.
46. Sherr J, Quirk T. Systematic review of homeopathic pathogenetic trials: an excess of rigour? Homeopathy. 2007;96:273-5.

47. Costa, Roberto de A. Utilização homeopática da estreptomicina: toxicologia do sulfato de estreptomicina. *Rev. Homeop.* 1960;10:11-4.
48. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med.* 2013; 5: 270-8.
49. Reilly D. The puzzle of homeopathy. *J Altern Complement Med.* 2001;7 Suppl 1:S103-9.