

Panorama da pesquisa em homeopatia: iniciativas, dificuldades e propostas

Em seu contexto epistemológico, a homeopatia se fundamenta em princípios distintos da medicina convencional, aplicando o princípio de cura pela similitude, por meio de substâncias previamente experimentadas em indivíduos saudáveis, em doses infinitesimais. Na aplicação terapêutica desses pressupostos, valoriza a individualidade humana, elegendo, dentre as milhares de substâncias experimentadas, aquela que engloba a totalidade de sintomas característicos de cada paciente (nos aspectos psíquicos, emocionais, gerais e clínicos), empregando, para um mesmo tipo de doença, medicamentos distintos para cada indivíduo enfermo.

Dentro dessa dinâmica peculiar, os modelos experimentais utilizados em homeopatia devem ser distintos dos usualmente empregados pela metodologia clássica, tanto na pesquisa básica quanto na pesquisa clínica, encontrando na necessária inovação dos desenhos dos estudos o primeiro obstáculo para a aceitação acadêmica de iniciativas nessa área. A singularidade de conceitos e aplicações, explicada ou entendida de forma distorcida, tem gerado dissensões seculares entre médicos homeopatas e não-homeopatas, criando uma segunda barreira nas tentativas de aproximação dessas racionalidades distintas.¹

Na ausência do patrocínio financeiro para experimentos na área, observa-se uma terceira e importante barreira ao desenvolvimento da pesquisa homeopática: a inexistência de patentes e o baixo custo de produção dos medicamentos homeopáticos não despertam o interesse dos grandes laboratórios, importante fonte de fomentos à pesquisa médica vigente. Esses e outros entraves são barreiras ao desenvolvimento de projetos homeopáticos em centros de pesquisa renomados e à publicação de artigos em periódicos de impacto da

literatura médico-científica. Associado ao afastamento dos médicos homeopatas dos núcleos universitários, por motivos diversos, encontramos justificativas plausíveis para o reduzido número de trabalhos científicos de qualidade realizados, o que, por si só, dificulta a elaboração de conclusões definitivas sobre os inúmeros questionamentos que envolvem essa proposta singular de tratamento das enfermidades humanas.

Com esta revisão crítica, buscamos evidenciar os experimentos que corroboram os fundamentos e a viabilidade do modelo homeopático, discorrer sobre as dificuldades inerentes à adaptação de um paradigma diverso aos modelos de pesquisa clássicos, sugerir desenhos de estudo que respeitem ambas as maneiras de pensar e sensibilizar a comunidade médico-científica a permitir o desenvolvimento de iniciativas na área.

Princípio de cura pela similitude

Principal pilar do modelo homeopático, o princípio terapêutico pela similitude visa despertar uma reação do organismo contra os sintomas da doença manifesta, utilizando substâncias que, ao serem experimentadas por pessoas saudáveis, promoveram o surgimento de sintomas semelhantes (*homeo*) aos encontrados nos indivíduos enfermos. Esse propósito é alcançado pela indução de uma resposta terapêutica modulada pelos efeitos homeostáticos da fisiologia orgânica, que busca manter o equilíbrio do meio interno reagindo de forma antagonista aos efeitos primários e diretos causados pelo medicamento homeopático, promotor de uma enfermidade artificial semelhante à enfermidade natural que se deseja neutralizar. Citado por Hipócrates e outros expoentes ao longo da história da medicina, o emprego da homeostase interna como reação curativa

foi sistematizado, em 1796, por Samuel Hahnemann,² encontrando sua fundamentação científica no estudo do “efeito rebote” das drogas modernas, investigado e confirmado em centenas de ensaios clínicos controlados,³⁻⁸ mas pouco divulgado pela farmacologia moderna, por entrar em contradição com o modelo terapêutico vigente (enantiopático).

Causa estranheza ao modelo farmacológico dose-dependente que substâncias diluídas e agitadas repetidamente (dinamizadas), em concentrações inferiores ao número de Avogadro (10^{-23} M), possam despertar alguma resposta em sistemas biológicos ou seres vivos, sendo este o principal alvo das críticas ao modelo homeopático.

Em 1994, Linde e cols.⁹ conduziram uma metanálise dos ensaios que estudaram os efeitos protetores das diluições agitadas em série (SADs, semelhantes às dinamizações ou ultradiluições homeopáticas) na toxicologia experimental, avaliando 135 experimentos descritos em 105 publicações. Esses trabalhos utilizavam ultradiluições de substâncias tóxicas (arsênico, mercúrio, cobre, chumbo, tetracloreto de carbono, toxinas orgânicas e inorgânicas etc.), em modelos *in vivo* e *in vitro*, com o intuito de estimular uma reação de defesa do sistema (princípio da identidade), conferindo proteção ao contato direto das mesmas substâncias. Classificando os trabalhos segundo critérios de qualidade e magnitude da evidência de atividade das SADs, apenas 26 experimentos (11%) reuniram critérios de alta qualidade, e a análise independente desses resultados mostrou efeitos significativamente positivos. Apesar do pequeno número de estudos metodologicamente corretos, que inviabiliza deduções definitivas, os autores concluem pela existência de evidências suficientes para se explorarem as preparações SADs como possível proposta de proteção às intoxicações.

Outras áreas do conhecimento científico evidenciam a reversão da ação tóxica de inúmeros agentes (inclusive irradiações) com o emprego terapêutico desses mesmos agentes em doses infinitesimais, conseqüente ao fenômeno de compensação orgânica despertado pelo desequilíbrio homeostático, denominado “*bormesis*”.¹⁰⁻¹⁹

Experimentação no homem são

Também denominada ensaio ou experimentação patogenética homeopática, foi proposta por Hahnemann como método investigativo para se adquirir o conhecimento das propriedades curativas das substâncias, quando empregadas segundo o princípio terapêutico da similitude, valorizando todas as classes de sintomas primários despertadas pelas substâncias medicinais (em doses ponderais ou infinitesimais), denominados

na farmacologia clássica como efeitos terapêuticos, adversos ou colaterais das drogas.²⁰

Atendo-nos às experimentações com substâncias ultradiluídas, trabalhos evidenciam a propriedade de a “informação homeopática” despertar sintomas em indivíduos saudáveis, com atividades similares entre as doses ponderais e as doses infinitesimais do mesmo fármaco.²¹⁻²⁴

Ensaio patogenético homeopático (randomizados, placebo-controlados e com duplo cruzamento), acompanhados por instrumentos de qualidade de vida e investigações bioquímicas, têm evidenciado a propriedade das ultradiluições despertarem sintomas em indivíduos saudáveis.²⁵ No intuito de incrementar a qualidade desses ensaios, revisões sistemáticas têm sido realizadas propondo a sistematização de protocolos futuros, apesar da dificuldade metodológica na condução de semelhantes estudos.²⁶

Medicamento dinamizado

Para evitar as intoxicações e as agravações medicamentosas que as substâncias aplicadas segundo o princípio da similitude poderiam causar, Hahnemann propôs um método farmacotécnico para a preparação dos medicamentos homeopáticos, denominado “dinamização”, em que as substâncias eram diluídas e agitadas sucessivamente, observando a atividade biológica dessas preparações infinitesimais nas diversas esferas da individualidade humana. A capacidade da “informação” das substâncias ultradiluídas de promover alterações nos sistemas orgânicos, de forma análoga às doses ponderais (independente da sua utilização segundo o princípio terapêutico homeopático), é evidenciada em diversos trabalhos científicos.

A polêmica sobre o trabalho realizado por Davenas e cols. e publicado em 1988 na revista *Nature*,²⁷ que investigou o efeito das ultradiluições de anticorpos anti-IgE (imunoglobulina E) na degranulação dos basófilos, é citada em todas as discussões sobre as doses infinitesimais homeopáticas. Esse experimento, após a sua publicação, foi duramente criticado por suas considerações teóricas, pela metodologia inadequada e pela dificuldade de reprodução dos resultados, segundo inspeção organizada pela revista no laboratório de Benveniste.²⁸

Num segundo momento, o grupo de Benveniste repetiu o ensaio utilizando metodologia e avaliação mais aperfeiçoadas, seguidas de estudo estatístico, obtendo confirmação da existência de um efeito das altas diluições.^{29,30} Dois outros trabalhos tentaram reproduzir o modelo, sem obter os resultados anteriores, e os autores concluíram que se tratava de um modelo de difícil reprodução.^{31,32} Todavia, Benveniste questiona

os novos ensaios,³³ levantando erros metodológicos e estatísticos, mantendo dinâmica a discussão sobre essa linha de pesquisa.³⁴

O episódio evidenciou o preconceito que envolve a homeopatia, pois o jornalista e editor da prestigiada *Nature* permitiu a publicação de um estudo metodologicamente questionável e, *a posteriori*, em busca de sensacionalismo, utilizou uma comissão inquisitorial para avaliar os resultados, composta pelo próprio editor, um mágico e um especialista em fraudes científicas, sem qualquer biólogo ou especialista da área investigada, transgredindo as normas da pesquisa científica e desrespeitando a ética com os pesquisadores envolvidos.³⁵

Dando seguimento a experimentos prévios,³⁶⁻³⁸ estudos multicêntricos recentes,^{39,40} envolvendo diversos laboratórios europeus, sob a chefia de pesquisadores ortodoxos, encontraram resultados semelhantes aos de Benveniste, observando inibição estatisticamente significativa da degranulação de basófilos induzida por anti-IgE, quando em contato com ultradiluições de histamina.^{41,42}

Após a conclusão dos ensaios, Madeleine Ennis, uma das responsáveis pelos estudos, que admitiu ter aceitado participar dos mesmos com um viés de ceticismo e anti-homeopatia, declarou-se surpresa com os efeitos detectados, que não puderam ser explicados pela farmacologia tradicional. Passando a acreditar na homeopatia, assumiu que caberia a ela, como cientista, procurar uma explicação racional para o fenômeno.^{43,44}

Ainda no campo da imunologia, diversos experimentos evidenciam a ação de doses homeopáticas de substâncias imunomoduladoras nos mesmos mecanismos imunológicos em que atuam em doses ponderais.⁴⁵⁻⁴⁹

Reproduzindo o modelo de Endler,^{50,51} que evidenciou numa série de quatro experimentos a ação das ultradiluições de tiroxina (10^{-30} M) no retardo da metamorfose e do desenvolvimento de girinos, ensaio semelhante foi realizado recentemente no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁵² confirmando os dados iniciais.

Teoria da memória da água

Buscando uma explicação racional e científica para o fenômeno da transmissão da “informação” dos efeitos primários das substâncias através das ultradi-


luições homeopáticas, encontramos algumas hipóteses fundamentadas em modelos físico-químicos. Discorrendo sobre a “teoria da memória da água”, citamos as pesquisas do grupo de Emiliano Del Giudice,⁵³⁻⁵⁵ do Departamento de Física Nuclear da Universidade de Milão, que estuda as modificações de natureza eletromagnética da água pela “teoria quântica da super-radiância”. Segundo a eletrodinâmica quântica, a matéria não representa um aglomerado inerte de moléculas e sim um meio dinâmico, capaz de selecionar e catalisar as reações moleculares de acordo com os diversos campos eletromagnéticos que ocorrem no seu interior. Por meio de modelos matemáticos, os autores especulam que o campo eletromagnético de uma substância em solução pode gerar certos “domínios de coerência” no solvente, específicos e estáveis, como uma “assinatura

eletromagnética da substância na água”. Dessa forma, a organização da água seria um processo dinâmico e coerente, associado a interações eletromagnéticas, de longo alcance e baixíssima intensidade.

Resultados experimentais, obtidos em espectrômetros de laser terahertz, demonstram que o campo eletromagnético do soluto induz à formação de regiões de coerência estável no solvente, com estrutura e

vibração específica, produzindo aglomerados ou “clusters” de moléculas de água, de tamanho e geometria próprios. Cada conformação espacial dos clusters corresponderia a um campo eletromagnético específico, influenciando nas propriedades físico-químicas da solução em questão (pH, densidade, capacidade calorífica, viscosidade, acidez, constante dielétrica etc.). Segundo essas pesquisas, os clusters de água também se estruturam a partir de substâncias não-iônicas (proteínas, moléculas orgânicas etc.).⁵⁶⁻⁶¹

Experimentos desenvolvidos no Instituto de Química (Departamento de Físico-Química) da Universidade Estadual de Campinas⁶² evidenciaram a ação de campos magnéticos na transmissão da “informação” de soluções padrões à água pura desionizada, produzindo “soluções imagem” que reproduzem, parcialmente, os efeitos farmacológicos esperados para as soluções utilizadas como referência: “Os estudos com soluções imagem realizados até então indicam que a presença da solução de referência dentro do campo magnético induz, de alguma maneira, um novo comportamento da água. Se considerarmos a ausência de soluto na solução imagem, a explicação mais plausível para este



A homeopatia se fundamenta em princípios distintos da medicina convencional: aplica o princípio de cura pela similitude, por meio de substâncias previamente experimentadas em indivíduos sadios, em doses infinitesimais

tipo de comportamento é supor uma reestruturação das moléculas de água durante o processo de magnetização. Apesar da ausência de mecanismos que expliquem tais processos, as propriedades físico-químicas estudadas nestes trabalhos compõem um conjunto de evidências experimentais que mostram de modo inequívoco alterações no comportamento da água, quando tratadas sob a ação de campos magnéticos na presença de uma solução de referência”.⁶³

Outros estudos descreveram mudanças no espectro de “luminescência intrínseca da água”, após o processo de dinamização de diversas substâncias.⁶⁴⁻⁶⁶

Pesquisa clínica em homeopatia

Numa metanálise publicada em 1991, Kleijnen e cols.⁶⁷ analisaram a qualidade metodológica de 107 ensaios clínicos homeopáticos controlados, levantando que apenas 22 trabalhos (20%) foram considerados de qualidade metodológica satisfatória (score mínimo de 55/100 pontos); desses, 15 trabalhos (68%) mostraram eficácia do tratamento homeopático frente ao placebo. Em vista dos resultados, concluíram haver evidência positiva, mas não suficiente para se tirarem conclusões definitivas (“*Would be ready to accept that homeopathy can be efficacious, if only the mechanism of action were more plausible*”).

De forma análoga, Linde e cols.,⁶⁸ em 1997, realizaram uma revisão sistemática com 89 ensaios clínicos homeopáticos controlados, concluindo que os resultados observados no tratamento homeopático não eram efeitos-placebo (resultados 2,45 vezes superior da homeopatia frente ao placebo). Devido à quantidade insuficiente de ensaios clínicos de uma mesma entidade nosológica para que metanálises específicas fossem realizadas, os autores agruparam todos os tipos de trabalhos homeopáticos na sua revisão, sendo criticados por terem adotado essa metodologia.

No tratamento homeopático, para que atinjamos os resultados desejados, premissas básicas devem ser seguidas,⁶⁹ estando na individualização do medicamento, segundo a totalidade de sintomas característicos do

paciente, uma condição imprescindível ao desenho de estudos epistemologicamente corretos.⁷⁰ Dessa forma, para uma mesma doença, cada indivíduo enfermo pode receber medicamentos homeopáticos distintos, não existindo medicamentos particulares para condições clínicas específicas, o que fez os autores concluírem:⁶⁸ “(...) *We found little evidence of effectiveness of any single homeopathic approach on any single clinical condition*”.

Diversos ensaios clínicos que desrespeitaram a individualização do tratamento, administrando o mesmo medicamento para os indivíduos portadores de uma mesma enfermidade, não mostraram resultados significativos (exemplificado no emprego indiscriminado da *Arnica montana*),⁷¹ ferindo a racionalidade científica do modelo homeopático. Buscando avaliar a eficácia da homeopatia em estudos que priorizaram a individualização do tratamento como padrão ouro (estado-da-arte) da epidemiologia clínica homeopática, uma metanálise foi realizada com 32 ensaios clínicos, de qualidades metodológicas variáveis, sugerindo que o tratamento homeopático individualizado é mais efetivo que o placebo.⁷²

Pelas razões inicialmente citadas, tanto na pesquisa básica quanto na pesquisa clínica, poucos estudos de qualidade têm sido realizados e descritos na literatura científica, sendo essa a principal dificuldade em se chegar a conclusões definitivas sobre a eficácia do tratamento homeopático. Até mesmo as melhores revisões sistemáticas não estão isentas de componentes viesados, quando a amostragem de ensaios analisados é pequena ou heterogênea.^{73,74}

Em recente levantamento sobre a pesquisa clínica homeopática, Jonas e cols.⁷⁵ relatam que os estudos clínicos e laboratoriais demonstram resultados que contestam a racionalidade contemporânea da medicina. Os autores citam as três revisões^{67,68,72} como as que utilizaram métodos de avaliação condizentes com a homeopatia, reportando efeitos superiores do tratamento homeopático frente ao placebo (Tabela 1). Nesse estudo, descartaram as revisões com metodologia questionável ou que menosprezavam as peculiaridades intrínsecas ao modelo.⁷⁶⁻⁷⁸ Levantaram também as evidências científicas da eficácia do tratamento

Tabela 1. Revisões sistemáticas dos ensaios clínicos homeopáticos placebo-controlados

Autores	Nº de estudos	Resultados	Conclusões
Kleijnen e cols. ⁶⁷	107 CCTs	81 ensaios reportaram resultados positivos. Maioria dos ensaios de baixa qualidade.	Evidência avaliável é positiva, mas não é suficiente para se tirar conclusões definitivas.
Linde e cols. ⁶⁸	89 RCTs	Para todos os ensaios, OR = 2,45 a favor da homeopatia (95% CI, 2,05-2,93). Para os ensaios de melhor qualidade, OR = 1,66 a favor da homeopatia (95% CI, 1,33-2,08).	Resultados incompatíveis com a hipótese de que os efeitos clínicos da homeopatia são efeitos placebo.
Linde and Melchart ⁷²	32 RCTs	Para todos os ensaios, OR = 1,62 a favor da homeopatia (95% CI, 1,17-2,23). Para os ensaios de melhor qualidade, OR = 1,12 a favor da homeopatia (95% CI, 0,87-1,44).	Evidência avaliável sugere efeitos superiores do tratamento homeopático individualizado perante o placebo, embora os resultados não sejam conclusivos.

CCT = *nonrandomized, controlled trial* (ensaio controlado não randomizado); OR = *odds ratio*; RCT = *randomized, controlled trial* (ensaio controlado randomizado); CI = *confidence interval* (intervalo de confiança).

homeopático na influenza,⁷⁹ nas alergias⁸⁰⁻⁸⁴ e na diarreia infantil,^{85,86} não encontrando respostas satisfatórias nos ensaios clínicos que avaliaram a resposta homeopática frente à prevenção da cefaléia⁸⁷ e da influenza.⁷⁹ Discorrem sobre a falta de evidências conclusivas para avaliar o tratamento homeopático em outras condições clínicas, dizendo que a homeopatia merece “uma oportunidade isenta de preconceitos para demonstrar o seu valor, utilizando princípios baseados em evidências”.

Discussão

Dentro do panorama levantado, constata-se o reduzido número de trabalhos científicos de qualidade metodológica satisfatória, para que se possa responder, de forma definitiva, os questionamentos que envolvem o paradigma homeopático. Em busca desse incremento qualitativo, devemos elaborar projetos de pesquisa em que o rigor científico esteja associado às premissas inerentes ao modelo em questão.

Na pesquisa básica, inúmeras tentativas devem ser realizadas para que a substância dinamizada (ultradiluição) em teste possa se adaptar ao desenho de estudo proposto, pois a “informação homeopática” deve ser ajustada às sensibilidades das espécies em estudo (animais, vegetais, cultura de células etc.), segundo parâmetros diversos, tais como: potência do medicamento, tempo de tratamento, tempo de resposta etc.⁸⁸

Na pesquisa clínica devemos associar as premissas dos ensaios clínicos controlados às particularidades do modelo homeopático (individualidade na escolha do medicamento, uniformidade na prescrição, tempo de consulta condizente com a proposta semiológica totalizante, período de tratamento suficiente para ajustar o medicamento à complexidade enferma, valorização dos eventos adversos associados à aplicação da similitude terapêutica, avaliação da resposta global e dinâmica ao tratamento etc.).^{69,89,90}

A anamnese homeopática, que busca conhecer as diversas suscetibilidades do enfermo, com o único objetivo de selecionar um medicamento individualizante, permite ao paciente expor suas idiosincrasias de forma detalhada, mobilizando aspectos interiores que, por si sós, podem trazer alívio para muitas manifestações sintomáticas. Associado ao efeito-placebo, esse efeito-consulta dificulta a observação da ação isolada do medicamento homeopático, podendo favorecer o incremento de resultados falsos-positivos de acordo às características influenciáveis da amostra e o tempo de tratamento.⁹¹⁻⁹³

Na tentativa de minimizar essa superestimativa de melhora, pelo incremento da relação médico-paciente na resposta ao tratamento homeopático, podemos empregar métodos objetivos de análise, como os exames subsidiários (bioquímicos, imunológicos, por imagem etc.), desde que sensíveis e específicos; priorizar os sinais, no lugar dos sintomas, no escore de avaliação clínica; classificar os perfis psicológicos dos pacientes por meio de questionários específicos, a fim de elaborar ajustes estatísticos que permitam diminuir a influência do efeito-placebo etc. Evitando a simplificação reducionista, outras propostas em pesquisa clínica homeopática têm sido sugeridas, buscando um denominador comum que permita facilitar a interação entre essas distintas racionalidades médicas.⁹⁴⁻⁹⁷

Considerações finais

Apesar das dificuldades na adaptação do modelo homeopático à racionalidade científica moderna, um reduzido número de trabalhos, de qualidade metodológica satisfatória, busca fundamentar os pressupostos homeopáticos. Para que se possa atingir um grau de evidência desejável, com um incremento na produção científica homeopática, novos ensaios são necessários, exigindo da academia uma postura imparcial, isenta de preconceitos, permitindo que pesquisadores homeopatas imbuídos do espírito científico tenham oportunidades para desenvolver seus projetos.

Por outro lado, cabe aos homeopatas, detentores do conhecimento desse importante arsenal medicamentoso, participarem mais ativamente na divulgação e na expansão da homeopatia, dedicando-se ao desenvolvimento de projetos na área do ensino e da pesquisa universitários, a fim de que a informação possa dissolver as barreiras seculares que afastam colegas da mesma profissão empenhados em diminuir o sofrimento dos mesmos pacientes.

A homeopatia, como proposta terapêutica coadjuvante, pode acrescentar eficácia, eficiência e efetividade à medicina convencional,⁹⁸⁻¹⁰² contribuindo para minorar as queixas dos indivíduos acometidos por inúmeras doenças crônicas, em crescente expansão nos tempos modernos, como vem fazendo há mais de dois séculos.

Marcus Zulian Teixeira. Médico pesquisador, coordenador da Disciplina Fundamentos da Homeopatia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Luz MT. A arte de curar versus a ciência das doenças: história social da homeopatia no Brasil. São Paulo: Dynamis Editorial; 1996.
2. Hahnemann S. Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar os poderes curativos das drogas. [Essay on a new principle for ascertaining the curative powers of drugs]. Rev Homeopatia. 1994;59(3/4):32-65.
3. Mousa AS, 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.
4. Beving H, Eksborg S, Malmgren RS, Nordlander R, Rydén 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.
5. Andrioli G, Lussignoli S, Ortolani R, Minuz P, Vella F, Bellavite P. Dual effects of diclofenac on human platelet adhesion in vitro. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7(2):153-6.
6. Andrioli G, Lussignoli S, Gaino S, Benoni G, Bellavite P. Study on paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation*. 1997;21(5):519-30.
7. Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus; 1998.
8. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Br Homeopath J*. 1999;88(3):112-20.
9. Linde K, Jonas WB, Melchart D, Worku F, Wagner H, Eitel F. Critical review and meta-analysis of serial agitated dilutions in experimental toxicology. *Hum Exp Toxicol*. 1994;13(7):481-92.
10. Townsend JF, Luckey TD. Hormologosis in pharmacology. *JAMA*. 1960;173:448.
11. Stebbing AR. Hormesis - the stimulation of growth by low levels of inhibitors. *Sci Total Environ*. 1982;22(3):213-34.
12. Planel H, Soleilhavou JP, Tixador R, et al. Influence on cell proliferation of background radiation or exposure to very low, chronic gamma radiation. *Health Phys*. 1987;52(5):571-8.
13. Calabrese EJ, McCarthy ME, Kenyon E. The occurrence of chemical induced hormesis. *Health Phys*. 1987;52(5):531-41.
14. Furst A. Hormetic effects in pharmacology: pharmacological inversions as prototypes for hormesis. *Health Phys*. 1987;52(5):527-30.
15. Feinendegen LE, Mühlensiepen H, Bond VP, Sondhaus CA. Intracellular stimulation of biochemical control mechanisms by low-dose, low-LET irradiation. *Health Phys*. 1987;52(5):663-9.
16. Bond VP, Feinendegen LE, Sondhaus CA. Microdosimetric concepts applied to hormesis. *Health Phys*. 1987;52(5):659-61.
17. Neafsey PJ. Longevity hormesis. A review. *Mech Ageing Dev*. 1990;51(1):1-31.
18. Morré DJ. A protein disulfide isothiol interchange protein with NADH: protein disulfide reductase [NADH oxidase] activity as a molecular target for low levels of exposure to organic solvents in plant growth. *Hum Exp Toxicol*. 1998;17(5):272-7.
19. Calabrese EJ. Evidence that hormesis represents an "overcompensation" response to a disruption homeostasis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1999;42(2):135-7.
20. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses*. 2003;60(2):276-83.
21. Doutremepuich C, de Sèze O, Le Roy D, Lalanne MC, Anne MC. Aspirin at very ultra low dosage in healthy volunteers: effects on bleeding time, platelet aggregation and coagulation. *Haemostasis*. 1990;20(2):99-105.
22. Doutremepuich C, Aguejof O, Pintigny D, Sertillanges MN, De Seze O. Thrombogenic properties of ultra-low-dose of acetylsalicylic acid in a vessel model of laser-induced thrombus formation. *Thromb Res*. 1994;76(2):225-9.
23. Aguejof O, Belougne-Malfatti 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.
24. Aguejof O, Malfatti E, Belon P, Doutremepuich C. Time related neutralization of two doses acetyl salicylic acid. *Thromb Res*. 2000;100(4):317-23.
25. Fisher P, Dantas F. Homeopathic pathogenetic trials of *Acidum malicum* and *Acidum ascorbicum*. *Br Homeopath J*. 2001;90(3):118-25.
26. Dantas F. How can we get more reliable information from homeopathic pathogenetic trials? *Br Homeopath J*. 1996;85:230-6.
27. Davenas E, Beauvais F, Amara J, et al. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature*. 1988;333(6176):816-8.
28. Maddox J, Randi J, Stewart WW. "High-dilution" experiments a delusion. *Nature*. 1988;334(6180):287-91.
29. Benveniste J, Davenas E, Ducot B, Spira A. Basophil achromasia by dilute ligand: a reappraisal. [abstract]. *FASEB Journal*. 1991;5:A1008.
30. Benveniste J, Davenas E, Ducot B, Cornillet B, Poitevin B, Spira A. L'agitation de solutions hautement diluées n'induit pas d'activité biologique spécifique. *Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences de Paris*. 1991;312:461-6.
31. Ovelgonne JH, Bol AW, Hop WC, van Wijk R. Mechanical agitation of very dilute antiserum against IgE has no effect on basophil staining properties. *Experientia*. 1992;48(5):504-8.
32. Hirst SJ, Hayes NA, Burridge J, Pearce FL, Foreman JC. Human basophil degranulation is not triggered by very dilute antiserum against human IgE. *Nature*. 1993;366(6455):525-7.
33. Benveniste J. Further biological effects induced by ultra high dilutions. Inhibition by a magnetic field. In: Endler PC, Schulte J, editors. *Ultra High Dilution. Physiology and Physics*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1994. p. 35-8.
34. Wiegant FA. Memory of water revisited. *Nature*. 1994;370(6488):322.
35. Ferraz-Mello S. A memória da água. *Ciência e Cultura (Revista da SBPC)*. 1989;41(11):1045-50.
36. Sainte-Laudy J. Standardization of basophil degranulation for pharmacological studies. *J Immunol Methods*. 1987;98(2):279-82.
37. Sainte-Laudy J, Belon P. Analysis of immunosuppressive activity of serial dilutions of histamine on human basophil activation by flow cytometry. *Inflamm Res*. 1996;45(Suppl 1):S33-4.
38. Sainte-Laudy J, Belon P. Application of flow cytometry to the analysis of the immunosuppressive effect of histamine dilutions on human basophil activation: effect of cimetidine. *Inflamm Res*. 1997;46(Suppl 1):S27-8.
39. Belon P, Cumps J, Ennis M, et al. Inhibition of human basophil degranulation by successive histamine dilutions: results of a European multi-centre trial. *Inflamm Res*. 1999;48(Suppl 1):S17-8.
40. Belon P, Cumps J, Ennis M, et al. Histamine dilutions modulate basophil activation. *Inflamm Res*. 2004;53(5):181-8.
41. Sainte-Laudy J. Modulation of allergen and anti-IgE induced human basophil activation by serial histamine dilutions. *Inflamm Res*. 2000;49(Suppl 1):S5-6.
42. Brown V, Ennis M. Flow-cytometric analysis of basophil activation: inhibition by histamine at conventional and homeopathic concentrations. *Inflamm Res*. 2001;50(Suppl 2):S47-8.
43. Milgron L. Thanks for the memory. Disponível em: www.guardian.co.uk/archive/article/0,4273,4152521,00.html. Acessado em 07/05/04.
44. Belon P, Cumps J, Ennis M, et al. Histamine dilutions modulate basophil activation. *Inflamm Res*. 2004;53(5):181-8.
45. Doucet-Jaboeuf M, Pélegrin A, Sizes M, Guillemain J, Bastide M. Action of very low doses of biological immunomodulators on the humoral response in mice [abstract]. *Intern Immunopharmacol*. 1985;7:312.
46. Bastide M, Daurat V, Doucet-Jaboeuf M, Pélegrin A, Dorfman P. Immunomodulatory activity of very low doses of thymulin in mice. *Int J Immunotherapy*. 1987;3:191-200.
47. Daurat V, Carrière V, Douylliez C, Bastide M. Immunomodulatory activity of thymulin and alpha - beta interferon on the specific and nonspecific cellular response of C57BL/6 and NZB mice [abstract]. *Immunobiology*. 1986;173:188.
48. Carrière V, Bastide M. Influence of mouse age on PMA-induced chemiluminescence of peritoneal cells incubated with alpha/beta interferon at very low and moderate doses. *Inter J Immunopharmacol*. 1990;6:211-4.
49. Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bastide M, Baylé JD. Effects of embryonic bursectomy and in ovo administration of highly diluted bursin on adrenocorticotrophic and immune response of chickens. *Int J Immunotherap*. 1993;9:169-80.
50. Endler PC, Pongratz W, Kastberger G, Wiegant FA, Schulte J. The effect of highly diluted agitated thyroxine on the climbing activity of frogs. *Vet Hum Toxicol*. 1994;36(1):56-9.
51. Endler PC, Pongratz W, Smith CW, Schulte J. Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regard to homeopathic toxicology. *Vet Hum Toxicol*. 1995;37(3):259-60.
52. Guedes JRP. Glândula tireoideana de *Rana catesbeiana* em ultradiluição homeopática altera a velocidade de metamorfose de girinos da mesma espécie [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003.
53. Del Giudice E, Preparata G, Vitiello G. Water as a free electric dipole laser. *Phys Rev Lett*. 1988;61(9):1085-8.
54. Del Giudice E. Is the "memory water" a physical impossibility? In: Endler PC, Schulte J, editors. *Ultra High Dilution. Physiology and Physics*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1994. p. 117-20.
55. Del Giudice E, Preparata G. Coherent electrostatics in water. In: Schulte J, Endler PC, editors. *Fundamental research in ultra high dilution and homeopathy*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1998. p. 89-103.
56. Liu K, Brown MG, Viant MR, Cruzan JD, Saykally RJ. Far-infrared VRT spectroscopy of two water trimer isotopomers: vibrationally averaged structures and rearrangement dynamics. *Mol Phys*. 1996;89(5):1373-96.
57. Cruzan JD, Braly LB, Liu K, Brown MG, Loeser JG, Saykally RJ. Quantifying hydrogen bond cooperativity in water: VRT spectroscopy of the water tetramer. *Science*. 1996;271(5245):59-62.
58. Liu K, Brown MG, Carter C, Saykally RJ, Gregory JK, Clary DC. Characterization of a cage form of the water hexamer. *Nature*. 1996;381(6582):501-3.
59. Lo SY. Anomalous state of ice. *Modern Physics Letters B*. 1996;10(19):909-19.
60. Lo SY, Lo A, Chong LW, Tianzhang L, Hua LH, Geng X. Physical properties of water with IE structures. *Modern Physics Letters B*. 1996;10(19):921-30.
61. Lo SY, Li WC, Huang SH. Water clusters in life. *Med Hypotheses*. 2000;54(6):948-53.
62. Porto MEG. Alterações de propriedades biológicas e físico-químicas da água induzidas por campos magnéticos [dissertação]. Campinas: Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas; 1998.
63. Faigle JFG, Porto MEG, Eluany Sobrinho NF. Soluções não moleculares. A Homeopatia no Século XXI. Disponível em: www.gemhca.org.br/untiltedframe2.htm: Programa Científico: Mesa Redonda. Acessado em: 04/06/04.
64. Rey L. Low-temperature thermoluminescence. *Nature*. 1998;391:418.
65. Rey L. Thermoluminescence de la glace. *C. R. Acad Sci Paris*. 2000;1(IV):107-10.

66. Rey L. Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride. *Physica A*. 2003;323:67-74.
67. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ*. 1991;302(6772):316-23.
68. 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(9081):834-43.
69. Teixeira MZ. Protocolo para pesquisa clínica em homeopatia: aspectos fundamentais. [Protocol for clinical research in homeopathy: basic aspects]. *Diagn Tratamento*. 2001;6(4):11-8.
70. Kleijnen J. What research is needed to show the effectiveness of homeopathy? *Br Homeopath J*. 2000;89(Suppl 1):S1-2.
71. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of homeopathic arnica: a systematic review of placebo-controlled clinical trials. *Arch Surg*. 1998;133(11):1187-90.
72. 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.
73. Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(7):631-6.
74. Linde K, Willich SN. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. *J R Soc Med*. 2003;96(1):17-22.
75. Jonas WB, Kaptchuk TJ, Linde K. A critical overview of homeopathy. *Ann Intern Med*. 2003;138(5):393-9.
76. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(1):27-33.
77. Walach H. Unspezifische Therapie-Effekte. Das Beispiel Homöopathie [thesis]. Freiburg, Germany: Psychologische Institut, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg; 1997.
78. Egger M, Juni P, Holenstein F, Sterne JA. Are the Clinical Effects of Homeopathy Bias Effects? Bristol, United Kingdom: Department of Social Medicine, University of Bristol; 2001.
79. Vickers AJ, Smith C. Homeopathic Oscillocoquinum for preventing and treating influenza-like syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001957.
80. Reilly DT, Taylor MA. Potent placebo or potency? A proposed study model with initial findings using homeopathically prepared pollens in hay fever. *Br Homeopath J*. 1985;74:65-75.
81. Reilly DT, Taylor MA, McSharry C, Aitchison T. Is homeopathy a placebo response? Controlled trial of homeopathic potency, with pollen in hayfever as model. *Lancet*. 1986;9(8512):881-6.
82. Reilly DT, Taylor MA, Beattie NG, et al. Is evidence for homeopathy reproducible? *Lancet*. 1994;344(8937):1601-6.
83. Ludtke R, Wiesenauer M. A meta-analysis of homeopathic treatment of pollinosis with Galphimia glauca. *Wien Med Wochenschr*. 1997;147(14):323-7.
84. Taylor MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, McSharry C, Aitchison TC. Randomised controlled trial of homeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series. *BMJ*. 2000;321(7259):471-6.
85. Jacobs J, Jiménez LM, Gloyd SS, Gale JL, Crothers D. Treatment of acute childhood diarrhea with homeopathic medicine: a randomized clinical trial in Nicaragua. *Pediatrics*. 1994;93(5):719-25.
86. Jacobs J, Jonas WB, Jiménez-Pérez M, Crothers D. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(3):229-34.
87. Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(5):353-7.
88. Teixeira MZ. Pesquisa básica em homeopatia: revisão bibliográfica. [Basic research on homeopathy: a bibliographic revision]. *Rev Homeopatia*. 2001;6(2):5-26.
89. Linde K. How to evaluate the effectiveness of complementary therapies. *J Altern Complement Med*. 2000;6(3):253-6.
90. Teixeira MZ. Avaliação miasmática na pesquisa clínica homeopática: emprego de questionário de qualidade de vida. [Miasmatic evaluation in clinical homeopathic research: quality of life questionnaire utilization]. *Rev Homeopatia*. 2002;67(1-4):5-16.
91. Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet*. 1998;351(9117):1722-5.
92. Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med*. 2002;136(11):817-25.
93. Hughes-Games J. Homeopathy and the placebo effect. *Homeopathy*. 2003;92(2):125-6.
94. Barnett ED, Levatin JL, Chapman EH, et al. Challenges of evaluating homeopathic treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(4):273-5.
95. Hyland ME, Lewith GT. Oscillatory effects in a homeopathic clinical trial: an explanation using complexity theory, and implications for clinical practice. *Homeopathy*. 2002;91(3):145-9.
96. Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE. Translating a nonlinear systems theory model for homeopathy into empirical tests. *Altern Ther Health Med*. 2002;8(3):58-66.
97. Oberbaum M, Vithoulkas G, Van Haselen R. Clinical trials of classical homeopathy: reflections on appropriate research designs. *J Altern Complement Med*. 2003;9(1):105-11.
98. Buxton M. Assessing the cost-effectiveness of homeopathic medicines: are the problems different from other health technologies? *Br Homeopath J*. 2000;89(Suppl 1):S20-2.
99. van Haselen R. The economic evaluation of complementary medicine: a staged approach at the Royal London Homeopathic Hospital. *Br Homeopath J*. 2000;89(Suppl 1):S23-6.
100. Vainchtock A, Lamarsalle L, Chafferin G, Dansette GY, Duru G. Medicoeconomic assessment of the treatment of recurrent acute rhinopharyngitis in 18-months-old to 4-years-old children by general practitioners. *Eur J Health Econ*. 2002;3(Suppl 1):S83.
101. Vainchtock A, Lamarsalle L, Trichard M, Chafferin G, Nicoloyannis N. Descriptive and comparative study of patient-management by homeopathic GPs versus allopathic GPs. *Value Health*. 2002;5(6):468.
102. Trichard M, Lamure E, Chafferin G. Study of the practice of homeopathic general practitioners in France. *Homeopathy*. 2003;92(3):135-9.

Informações

Local onde o manuscrito foi produzido:
Disciplina Fundamentos da Homeopatia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:
Marcus Zulian Teixeira
R. Teodoro Sampaio, 352 – conjunto 128
São Paulo (SP) – CEP 05406-000
Tel. (11) 3083-5243 – Fax (11) 3082-6980
E-mail: marcus@homeozulian.med.br

Fontes de fomento: Nenhuma.
Conflito de interesse: Nenhum.
Data de entrada: 1º/4/2004
Data da última modificação: 29/4/2004
Data de aceitação: 5/5/2004

Destques

- A homeopatia se fundamenta em princípios distintos da medicina convencional: aplica o princípio de cura pela similitude, por meio de substâncias previamente experimentadas em indivíduos sadios, em doses infinitesimais.
- Os modelos experimentais utilizados em homeopatia devem ser distintos dos usualmente empregados pela metodologia clássica. Os desenhos dos estudos são o primeiro obstáculo para a aceitação acadêmica de iniciativas na área da homeopatia.
- Citado por Hipócrates e outros expoentes ao longo da história da medicina, o emprego da homeostase interna (princípio da similitude) como reação curativa encontra sua fundamentação científica no estudo do efeito rebote das drogas modernas.
- Causa estranheza ao modelo farmacológico dose-dependente que substâncias diluídas e agitadas repetidamente (dinamizadas), em concentrações inferiores ao número de Avogadro, possam despertar alguma resposta em sistemas biológicos ou seres vivos.
- A capacidade da "informação" das substâncias ultradiluídas de promover alterações nos sistemas orgânicos, de forma análoga às doses ponderais, é evidenciada em diversos trabalhos científicos.