

Pesquisas físico-químicas sobre as preparações homeopáticas: revisão sistemática e análise bibliométrica – parte 1

Sabine D. Klein, PhD¹; Sandra Würtenberger, MSc²; Ursula Wolf, MD¹;
Stephan Baumgartner, PhD^{1,3,4}; Alexander Tournier, PhD^{1,5}

Resumo

Objetivo: A última revisão sistemática das pesquisas físico-químicas sobre preparações homeopáticas foi publicada em 2003. O objetivo do presente estudo foi atualizar e ampliar o estado atual dos conhecimentos na área das propriedades físico-químicas das preparações homeopáticas. Na parte 1 do estudo objetivamos apresentar um panorama da literatura quanto à qualidade e métodos utilizados nas publicações. Na parte 2 objetivamos identificar as técnicas experimentais mais interessantes. Desta maneira, esperamos estar na posição de gerar hipóteses significativas quanto ao possível modo de ação das preparações homeopáticas. Métodos: Foi adotado um procedimento com 2 etapas: 1) pesquisa ampla da literatura, seguida de análise bibliométrica e da qualidade das publicações e, 2) análise qualitativa minuciosa das pesquisas físico-químicas individuais localizadas. Na presente publicação relatamos a etapa 1). Realizamos uma busca nas principais bases científicas de dados de publicações relatando pesquisas físico-químicas da homeopatia desde a sua origem até o final de 2015. As publicações foram avaliadas através de um sistema de pontuação, o Manuscript Information Score (MIS). Foram coletadas informações sobre o país de origem dos estudos e as técnicas experimentais utilizadas. Resultados: Localizamos 183 publicações (versus 44 na revisão anterior), 122 delas com $MIS \geq 5$. A taxa de publicações na área foi ~2 por ano entre as década de 1970 e 2000. Depois aumentou para mais de 5,5 publicações por ano. A qualidade das publicações aumentou agudamente a partir de 2000, enquanto que antes de 2000 só 12 (13%) das publicações foram qualificadas como de “alta qualidade” ($MIS \geq 7,5$); 44 (48%) publicações foram qualificadas como de “alta qualidade” a partir de 2000. Os países com mais publicações foram Alemanha (n= 42, 23%), França (n= 29, 16%), Índia (n= 27, 15%) e Itália (n= 26, 14%). As técnicas mais frequentemente utilizadas foram impedância elétrica (26%), métodos analíticos (20%), espectroscopia (20%) e ressonância magnética nuclear (19%). Conclusões: As pesquisas físico-químicas sobre as preparações homeopáticas está aumentando tanto na quantidade e na qualidade das publicações.

Palavras-chave

Revisão sistemática; Homeopatia; Física; Diluições muito altas; Soluções diluídas e agitadas serialmente; Ultradiluições aquosas

¹ Instituto de Medicina Complementar, Universidade de Berna, Berna, Suíça; ² Assuntos Científicos e Regulatórios, Hevert-Arzneimittel GmbH & Co KG, Nussbaum, Alemanha; ³ Sociedade de Pesquisas Oncológicas, Arlesheim, Suíça; ⁴ Instituto de Medicina Integrativa, Universidade de Witten/Herdecke, Witten, Alemanha; ⁵ Instituto de Pesquisas Homeopáticas, Londres, Reino Unido. ✉ alextournier@hri-research.org Tradução de Physicochemical investigations of homeopathic preparations: a systematic review and bibliometric analysis – part 1, The Journal of Alternative and Complementary Medicine 2018 Jan 29. doi: 10.1089/acm.2017.0249.

Physicochemical investigations of homeopathic preparations: a systematic review and bibliometric analysis - part 1

Abstract

Objectives: The last systematic review of physicochemical research performed on homeopathic preparations was published in 2003. The aim of the study is to update and expand the current state of knowledge in the area of physicochemical properties of homeopathic preparations. In part 1 of the study, we aim to present an overview of the literature with respect to publication quality and methods used. In part 2, we aim to identify the most interesting experimental techniques. With this, we aim to be in a position to generate meaningful hypotheses regarding a possible mode of action of homeopathic preparations. **Methods:** A two-step procedure was adopted: (1) an extensive literature search, followed by a bibliometric and quality analysis on the level of publications and (2) a thorough qualitative analysis of the individual physicochemical investigations found. In this publication, we report on step (1). We searched major scientific databases to find publications reporting physicochemical investigations of homeopathy from its origin to the end of 2015. Publications were assessed using a scoring scheme, the Manuscript Information Score (MIS). Information regarding country of origin of the research and experimental techniques used was extracted. **Results:** We identified 183 publications (compared to 44 in the last review), 122 of which had an MIS ≥ 5 . The rate of publication in the field was ≈ 2 per year from the 1970s until 2000. Afterward, it increased to over 5.5 publications per year. The quality of publications was seen to increase sharply from 2000 onward, whereas before 2000, only 12 (13%) publications were rated as "high quality" (MIS ≥ 7.5); 44 (48%) publications were rated as "high quality" from 2000 onward. Countries with most publications were Germany (n = 42, 23%), France (n = 29, 16%), India (n = 27, 15%), and Italy (n = 26, 14%). Techniques most frequently used were electrical impedance (26%), analytical methods (20%), spectroscopy (20%), and nuclear magnetic resonance (19%). **Conclusions:** Physicochemical research into homeopathic preparations is increasing both in terms of quantity and quality of the publications.

Keywords

Systematic review; Homeopathy; Physics; Very high dilutions; Serially diluted and agitated solutions; Ultrahigh aqueous dilutions

Introdução

A homeopatia é uma modalidade terapêutica complementar ou alternativa popular na Europa e na Índia [1-3] e, embora não tanto, a demanda por ela está aumentando nos Estados Unidos [4]. A efetividade dos medicamentos homeopáticos, produzidos por diluição e sucussão seriadas, foi demonstrada em experimentos com plantas [5-7], modelos animais [8] e igualmente ensaios clínicos envolvendo seres humanos [9-10].

O modo de ação subjacente aos efeitos específicos das altas diluições homeopáticas ainda não pode ser estabelecido, o que prejudica consideravelmente a aceitação da homeopatia. Foi proposta uma variedade de modelos. Estes podem ser categorizados como modelos locais [11-18] ou não locais [19-23]. Para uma revisão recente da teoria, referimos o leitor às revisões de Schulte e Endler [24] e Bellavite e cols. [25].

Como for, todo e qualquer modelo teórico precisa ser subsidiado por evidências experimentais. O objeto da presente revisão sistemática foi compilar e interpretar estudos previamente publicados sobre pesquisas físico-químicas das preparações homeopáticas dinamizadas a fim de refinar as hipóteses existentes e gerar novas, de maneira a orientar os experimentos futuros. Também consiste numa atualização de revisões sistemáticas prévias de pesquisas físico-químicas [26-27] e numa especificação de uma avaliação bibliométrica mais ampla de pesquisa básica em homeopatia em geral [28].

No presente artigo, apresentamos a busca na literatura, análise de qualidade e descrição bibliométrica no nível de publicação. Numa segunda etapa, numa publicação posterior, serão extraídas as pesquisas individuais a partir das publicações de alta qualidade e após analisadas em detalhe, com o objetivo de identificar as técnicas experimentais mais interessantes, identificar as evidências empíricas (se existentes) de aspectos físico-químicos específicos das preparações homeopáticas, determinando as áreas mais prometedoras de pesquisa e gerando hipóteses acerca do possível modo de ação das preparações homeopáticas.

Métodos

Protocolo e registro

A presente revisão foi planejada e realizada de acordo com as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [29]. O protocolo não foi registrado em qualquer base de dados, porque tais bases de dados estão orientadas para o registro de revisões sistemáticas ligadas à saúde.

Estabelecemos uma demarcação entre ‘publicações’ e ‘pesquisas’. Uma publicação pode relatar os resultados de várias pesquisas diferentes. Por outro lado, uma mesma pesquisa pode estar apresentada em várias publicações. Para simplificar a análise, o procedimento foi dividido em 2 partes. O presente estudo foca a análise por ‘publicações’ – uma análise mais profunda por ‘pesquisa’ será apresentada numa publicação posterior.

Crêterios de elegibilidade

Para ser elegíveis para a presente revisão sistemática, as pesquisas relatadas nas publica es precisavam: ser experimentais; pesquisar propriedades físico-químicas de prepara es homeopáticas; pesquisar níveis de potências $\geq 6d$ ou $3c$; e ter sido publicadas antes do final de 2015.

Quanto ao tipo das publica es, foram incluídos artigos em revistas com revisão por pares ou não, teses, livros, sec es de livros e atas de congressos. Resumos de trabalhos apresentados em congressos foram excluídos, porque o limite no número de palavras não permitiu uma descri o detalhada da metodologia e dos resultados.

Não teve restri o linguística (foram avaliados artigos em inglês, alemão, francês e russo).

Foram excluídas publica es descrevendo experimentos com enzimas, bactérias, células, plantas, animais ou seres humanos; modelos matemáticos ou experimentos mentais teóricos; tradu es de outras publica es em outra língua.

Publica es incluindo vários experimentos foram incluídas sempre que pelo menos um dos experimentos cumprisse os cr terios de inclusão.

Fontes de informa es

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados desde a sua cria o até o final de 2015: HomBRex; PubMed; Web of Science; Embase e Scopus. Também foram incluídas cole es pessoais da literatura.

Busca

Os descritores utilizados na busca foram: 'homeopath*'; 'high dilutions'; 'very dilute aqueous solutions'; 'very high dilutions'; 'ultrahigh aqueous dilutions'; 'extremely diluted solutions'; 'extremely diluted aqueous solutions'; 'ultramolecular aqueous dilutions'; e 'serially diluted and agitated solutions'. Os mesmos foram combinados com palavras-chave físico-químicas.

Na HomBRex, a busca foi realizada segundo o campo 'Físico-química'.

Na Web of Science, a estratégia de busca foi a seguinte: palavras-chave 'homeopat*'; restringida   áreas de pesquisa 'química' OR 'microscopia' OR 'biofísica' OR 'física' OR 'ciência de materiais' OR 'ciência, tecnologia, outros t picos' OR 'instrumentos, instrumenta o' OR 'tecnologia médica laboratorial'. Na Scopus e PubMed, os descritores utilizados foram: ([homeopath* ou homoeopath* ou 'ultra high dilution' OR "serial* agit*"]) AND (NMR OR spectrom* ou spectrosc* ou conducti* OR AFM OR Thermolumi* OR lumine* OR dielectric OR densitometry OR refractometry OR microcal* OR ultrasound OR "surface tension").

A busca no International Journal of High Dilution Research foi realizada consultando o sumário de todos os anos disponíveis.

A cole o pessoal de SB foi pesquisada utilizando o descritor: Phys*.

Referências adicionais foram acrescentadas a partir de revisões prévias [26,27].

A busca foi realizada por 2 autores independentes [SB e AT] e depois combinada no EndNote.

Manuscript Information Score

O texto integral dos artigos foi avaliado para verificar os critérios de inclusão e exclusão (vide acima). Os artigos que cumpriram estes critérios foram então avaliados de acordo com um Escore de Informação no Manuscrito (MIS). O esquema de pontuação MIS utilizado é baseado num MIS utilizado para a avaliação de publicações sobre bioensaios [5-7], que foi adaptado para a avaliação de publicações físico-químicas, definidas no início da revisão. O MIS utilizado na presente revisão fornece um escore que avalia a qualidade do relato, com itens especificamente relevantes para pesquisas físico-químicas de preparações homeopáticas.

Cada uma de 5 áreas de avaliação receberam uma pontuação de 0 a 2, resultando numa pontuação MIS máxima de 10. As categorias consideradas foram as seguintes: procedimento experimental, materiais, instrumentos de medida, dinamização e controles. Os detalhes específicos do sistema de pontuação estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Avaliação do conteúdo de informações dos manuscritos através do Manuscript Information Score

	Pontuação	Descrição
Procedimento experimental	2	Informações detalhadas são fornecidas, como segue: Linha do tempo das preparações e mensurações/tempo da mensuração Randomização, cegamento Número de replicações Número de mensurações Tratamento/manejo das amostras depois da dinamização
	1	Só foram descritos alguns detalhes ou foram fornecidas poucas informações acerca da montagem
	0	Não foi fornecida qualquer informação sobre a montagem experimental
Materiais	2	Todos os materiais utilizados nos experimentos estão descritos com o nome comercial, etc.
	1	Alguns dos materiais utilizados nos experimentos estão descritos ou mencionados
	0	Não foi fornecida qualquer informação acerca dos materiais utilizados
Instrumentos de medida	2	Os instrumentos de medida estão descritos detalhadamente, com seu modo de operação, nome comercial, tipo, etc.
	1	Os instrumentos de medida foram apenas mencionados
	0	Não tem informação sobre instrumentos de medida no artigo
Dinamização	2	A técnica de dinamização, data e momento da dinamização e veículo da dinamização estão descritos detalhadamente
	1	Tem algumas informações sobre a técnica da dinamização Obtida de fabricante sem maiores detalhes "Material 30c"
	0	Não tem informação sobre a dinamização, só a substância dinamizada testada está mencionada

Controles	2	Informação detalhada (por exemplo, água destilada do mesmo lote...)
	1	Tem algumas informações sobre algum tipo de controle (por exemplo, água) Ou outra potência foi utilizada como controle
	0	Não há menção de controles ou não foram utilizados

5 áreas de avaliação são atribuídas pontuações de 0 a 2, com máximo de 10. Só estudos com MIS \geq 5 foram incluídos na revisão. MIS: Manuscript Information Score

Dados

Os seguintes dados foram extraídos de cada publicação: 1) tipo de publicação (revista com revisão por pares, revista sem revisão por pares, status de revisão por pares desconhecido, atas de congresso, livro ou seção de livro, tese); 2) ano de publicação; 3) técnicas utilizadas, classificadas em 11 grupos: impedância elétrica, métodos analíticos, espectroscopia, ressonância magnética nuclear (RMN), métodos de imagem, calorimetria, eletroquímica, luminescência, cromatografia, espectroscopia Raman, físicos diversos; 4) país de origem (foi selecionado o país do autor responsável pela correspondência quando os autores eram de vários países); e 5) MIS (vide acima).

Resultados

A busca nas bases de dados e bibliotecas pessoais identificou 303 referências. Não tivemos acesso ao texto integral de 14 referências (alguns livros não puderam ser localizados nas bibliotecas acessíveis para nós, e o texto integral de algumas teses de doutoramento não pode ser obtido), de maneira que só conseguimos localizar o texto integral de 289 referências. Destas 289, 106 foram excluídas por vários motivos (Fig. 1). Finalmente, 183 publicações foram incluídas na presente avaliação bibliométrica [11,12,16,30-209] (Fig. 1). A lista completa das publicações incluídas, junto da pontuação MIS correspondente, país, tipo de publicação e métodos utilizados está disponível como Dados Suplementares (os Dados Suplementares estão disponíveis online em www.liebertpub.com/acm).

Tipo de publicação e revistas

A maioria dos artigos apareceram em revistas com revisão por pares, sendo 68% de todas as publicações revisadas por pares. 73% das publicações com MIS \geq 5 tiveram revisão por pares (Tabela 2). A Tabela 3 apresenta as revistas que publicaram mais de 5 publicações. Vemos que a revista Homeopatia (antes British Homeopathic Journal) foi quem mais publicou, com 24 publicações sobre o tema, continuando a publicar em anos recentes (17 publicações a partir de 2000). Interessantemente, o Journal of the American Institute of Homeopathy, que publicou 11 artigos sobre o tema, deixou de publicar pesquisas físico-químicas em anos recentes. Similarmente, Annales Homéopathiques Françaises deixou de publicar sobre esta área (6 publicações antes de 2000). Por outro lado, revistas como o International Journal of High Dilution Research, o Journal of Thermal Analysis and Calorimetry e o Journal of Molecular Liquids passaram a publicar sobre esta área a partir de 2000 (7 publicações a partir de 2000 cada um).

Fig. 1. Diagrama PRISMA de inclusão de artigos

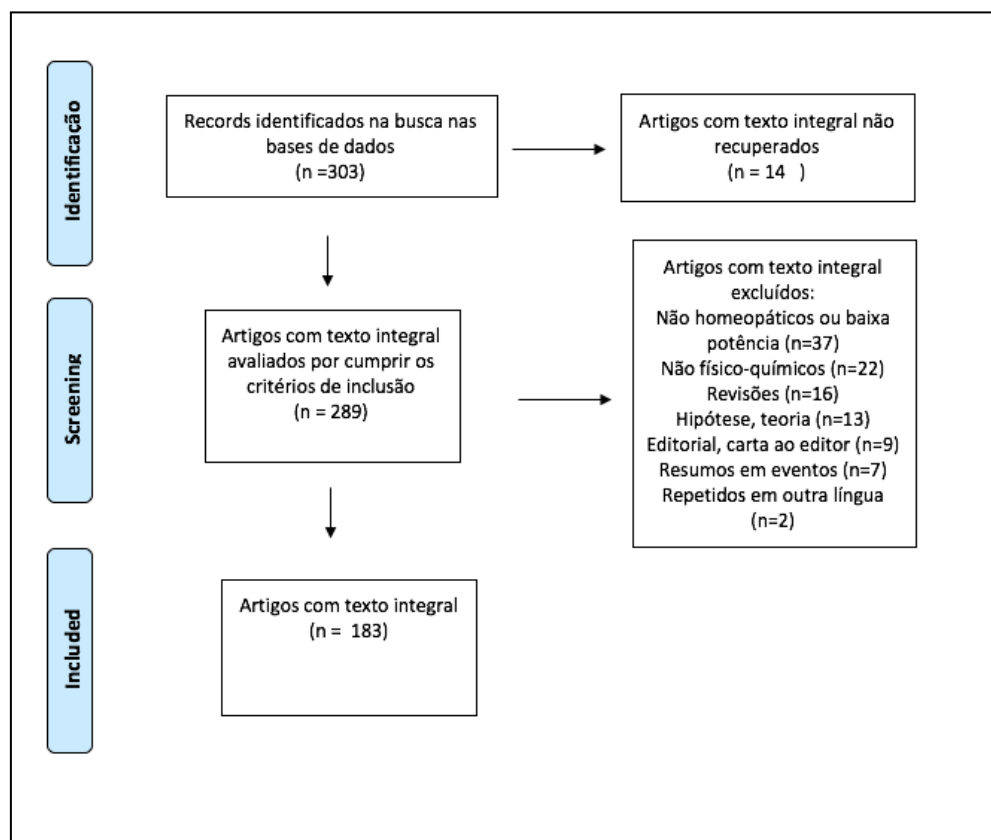


Tabela 2. Distribuição dos artigos por tipo de publicação

Tipo de publicação	MIS < 5	MIS ≥ 5	Total
Revistas com revisão por pares	36	89	125
Revistas sem revisão por pares	2	2	4
Revisão por pares desconhecida	14	10	24
Livro ou capítulo de livro	5	5	10
Teses	0	6	6

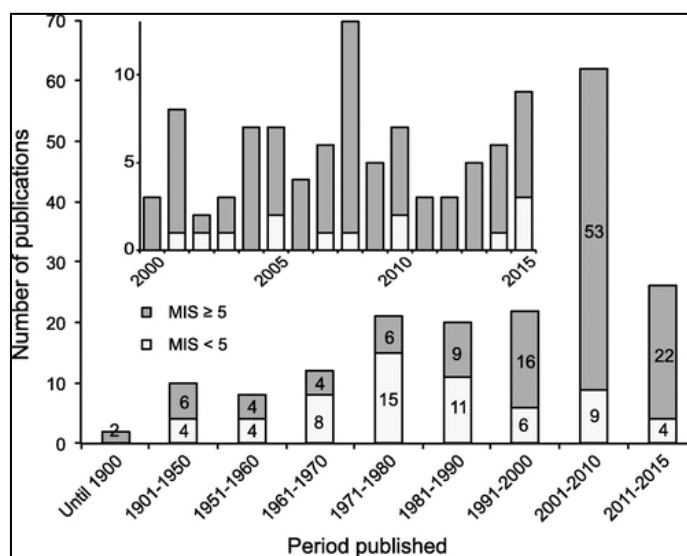
Tabela 3. Revistas que publicaram mais de 5 pesquisas físico-químicas de preparações homeopáticas antes de depois de 2000

Revista	Antes de 2000	Depois de 2000	Total
Homeopathy	7	17	24
Jornal of the American Institute of Homeopathy	11	0	11
Jornal of Thermal Analysis and Calorimetry	0	11	11
International Journal of High Dilution Research	0	7	7
Jornal of Molecular Liquids	0	7	7
Annales Homéopathiques Françaises	6	0	6

Evolução temporal

A Figura 2 apresenta o número de publicações ao longo do tempo. O número de publicações vem aumentando notavelmente de ~2 por ano volta de 2000 para mais de 5,5 publicações por ano a partir de 2000 (vide Fig. 2). A primeira publicação que localizamos data de 1842 e foi realizada por um autor alemão, Carl Mayrhofer, que estudou a trituração sólida de metais por meio de microscopia [158]. A seguinte publicação foi um estudo francês, que apareceu em 1935 [206], seguido, em 1936, da primeira publicação britânica [52].

Fig. 2. Publicações de estudos físico-químicos de preparações homeopáticas por ano. Legenda: número de publicações; período de publicação

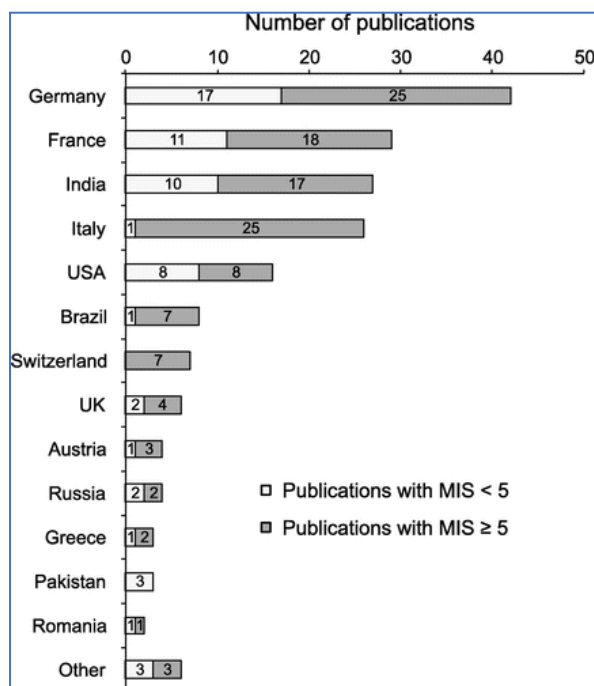


Qualidade da descrição das informações

A taxa de concordância para o MIS – definida como diferença de mais ou menos 1 ponto entre os 2 revisores que pontuaram os artigos – foi maior a 85%. 122 das 183 publicações (67%) teve MIS ≥ 5, sendo classificadas como com ‘qualidade aceitável das informações’. 56 das 183 publicações (31%) tiveram MIS ≥ 7, sendo classificadas como com ‘alta qualidade das informações’.

A qualidade dos artigos, definida como MIS ≥ 5, também aumentou consideravelmente em anos recentes: só 35% das publicações da década de 80 tiveram MIS ≥ 5 versus 82% na década atual (Fig. 3). Olhando para a distribuição das pontuações MIS ao longo do tempo, vemos que a pontuação MIS média aumentou significativamente a partir da década de 1990, de 4,2 para 6,9 (dados não apresentados). Considerando que 50% das publicações foram publicadas em 2000 ou depois, faz sentido olhar mais de perto para os últimos anos. Antes de 2000, só 12 (13%) publicações tiveram MIS ≥ 7,5 (definido como ‘alta qualidade’), sendo que a maioria das publicações tiveram pontuação MIS por volta de 4 (Fig. 3). O quadro é consideravelmente diferente a partir de 2000, sendo que 44 (48%) publicações tiveram MIS ≥ 7,5. Em média, para todo o intervalo temporal, 30% das publicações tiveram MIS ≥ 7,5.

Fig. 3. Qualidade das publicações. Legenda: número de publicações; antes de 2000; a partir de 2000



Distribuição geográfica

A Figura 4 apresenta o detalhe das publicações por país (mais especificamente, o país do autor responsável pela correspondência). A maioria das publicações vêm da Alemanha, com 42 publicações (23% do total de publicações) França, com 29 publicações (16%), Índia, com 27 publicações (15%) e Itália, com 26 publicações (14%). Alemanha e Itália vêm publicando a maioria das publicações com MIS \geq 5 (25 cada uma, i.e., 20%). A partir de 2000, a distribuição geográfica é algo diferente, sendo que Itália 92% das publicações, Índia (22%) e Alemanha (14%) aparecem como as mais ativas na área em anos recentes (Fig. 5).

Fig. 4. Distribuição geográfica das publicações por qualidade. Legenda: número de publicações; publicações com MIS < 5; publicações com MIS ≥ 5; Alemanha; França; Índia; Itália; EUA; Brasil; Suíça; Reino Unido; Áustria; Rússia; Grécia; Paquistão; Romênia; outros

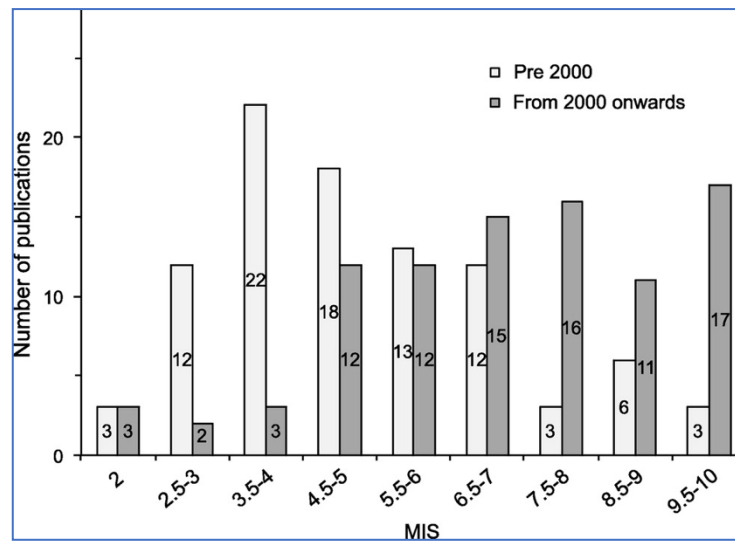
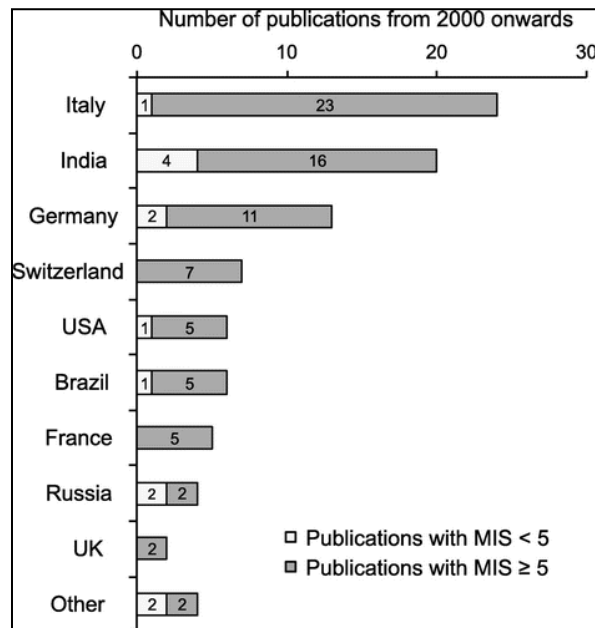


Fig. 5. Distribuição geográfica das publicações a partir de 2000 por qualidade. Legenda: número de publicações; publicações com MIS < 5; publicações com MIS ≥ 5; Alemanha; França; Índia; Itália; EUA; Brasil; Suíça; Reino Unido; Rússia; outros



Técnicas

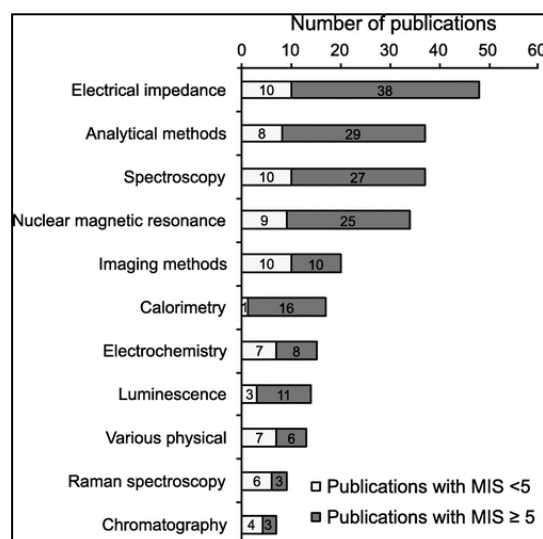
Uma variedade de técnicas experimentais têm sido utilizadas nas pesquisas de diluições homeopáticas. As técnicas experimentais foram classificadas em 11 categorias: impedância elétrica (incluindo constante dielétrica, relaxamento dielétrico, capacidade de resistência e impedância), métodos analíticos (espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado, absorção atômica, traçadores radiativos e

ativação neutrônica), espectroscopia (ultravioleta, visível, infravermelho e infravermelho por transformada de Fourier), RMN (espectroscopia RMN e tempos de relaxação), métodos de imagem, fotografia Kirlian, raios X, fotografia, microscopia, cristalização, microscopia de transmissão eletrônica, calorimetria, eletroquímica (incluindo mensuração do pH), luminescência (fluorescência e termoluminescência), cromatografia (incluindo cromatografia em camada fina), espectroscopia Raman e físicas diversos (qualquer outra técnica não classificável nas demais categorias).

A análise detalhada do número de publicações por técnica de pesquisa utilizada é mostrada na Figura 6. Um mesmo artigo pode apresentar experimentos com várias técnicas. As técnicas mais comumente utilizadas foram impedância elétrica, com 48 publicações (26% das publicações), métodos analíticos (37 publicações – 20%), espectroscopia (37 publicações – 20%) e RMN (34 publicações – 19%).

O quadro que emerge a partir de 2000, nos termos de técnicas utilizadas, é muito similar (dados não mostrados). Olhando de mais perto para a distribuição geográfica das técnicas de pesquisa a partir de 2000 (dados não mostrados), observamos que certos países têm muito peso em relação a determinadas técnicas. Itália é responsável por 100% dos experimentos de calorimetria, 69% dos experimentos de impedância elétrica e 57% do emprego de técnicas analíticas, enquanto que a maioria dos experimentos de espectroscopia foram realizados na Índia (35%) e na Suíça (24%). Finalmente, a maioria dos experimentos de RMN foram realizados na França (33%) e na Índia (27%). Isto mostra as 'áreas quentes' em pesquisa físico-química homeopática a partir de 2000.

Fig. 6. Distribuição das publicações por técnica utilizada. Legenda: □ : número de publicações; publicações com MIS < 5; publicações com MIS ≥ 5; impedância elétrica; métodos analíticos; espectroscopia; ressonância magnética nuclear; métodos de imagem; calorimetria; eletroquímica; luminescência; métodos físicos; espectroscopia Raman; cromatografia



Discussão

Panorama geral

Nossa pesquisa identificou 183 publicações sobre pesquisas físico-químicas de preparações homeopáticas, a começar pela primeira publicação alemã de 1842 [158]. Destas 183 publicações, 122 (66%) tiveram MIS ≥ 5 , refletindo uma qualidade aceitável das informações. O número de publicações por ano aumentou ao longo do tempo, com uma elevação marcada por volta de 2000, resultando em que 50% das publicações apareceram a partir de 2000. Mais de 63% das publicações tiveram revisão por pares (73% entre as que tiveram MIS ≥ 5).

Revisões prévias e estratégia de busca

Becker-Witt e cols. Publicaram uma revisão prévia em 2003, que focou na qualidade da pesquisa física em homeopatia [27]. Os autores incluíram pesquisas que realizaram mensurações da força dielétrica, RMN e espectroscopia (UV, Vis e IV) e explicitamente excluíram técnicas como refractometria, micro-calorimetria, tensão superficial, condutividade e densitometria, entre muitas outras. Para tanto, consultaram Medline, Embase, Current Contents e a Fundação Karl e Verônica Carstens. A estratégia de busca deles resultou em 44 publicações, sendo que só 6 delas (14%) foi considerada de alta qualidade (Escore para Avaliação de Experimentos Físicos em Homeopatia – SAPEH - > 7). A nossa estratégia de busca foi mais ampla, incluindo áreas excluídas no estudo de Becker-Witt. Comparativamente, localizamos 95 publicações pré 2000, 12 das quais (13%) teve MIS $\geq 7,5\%$ (equivalente a 'alta qualidade'). Uma explicação adicional para o maior número de publicações na nossa revisão também poderia ser o uso da HomBRex, base de dados sobre pesquisa básica especializada em homeopatia, que não estava ainda disponível na época da revisão da literatura feita por Becker-Witt [210].

De fato, muitas das publicações antigas não estão referenciadas em bases de dados modernas (por exemplo, Web of Science), assim, tivemos que nos basear em bases de dados especializadas, como HomBRex [210]. Devido a essa falta de referência das publicações mais antigas, é possível que tenhamos perdido algumas das referências mais antigas. A princípio, isso só poderia ser resolvendo consultando manualmente as revistas mais antigas, o que estava além do escopo da presente revisão.

Avaliação de qualidade

Becker-Witt e cols. Introduziram o escore denominado SAPEH em sua revisão de 2003 [27]. Esse escore está baseado em 3 construtos fundamentais de qualidade: metodologia, padronização experimental e apresentação. O escore SAPEH foi desenhado para avaliar a qualidade geral dos estudos.

Na nossa revisão, optamos por restringir a avaliação da qualidade à 'qualidade da descrição' das informações para 5 áreas de interesse particular nas pesquisas físico-químicas de preparações homeopáticas: procedimento experimental, materiais, instrumentos de mensuração, procedimento de dinamização e controles (Tabela 1). A ideia deste procedimento é incluir apenas publicações numa avaliação qualitativa mais detalhada, descrevendo detalhes experimentais o suficiente para o que os referees pudessem entender o que foi realmente feito em cada estudo. Todo julgamento acerca

de se o desenho do estudo faz sentido, os controles utilizados foram adequados e se as conclusões se justificam diante dos dados apresentados foi preterido à avaliação qualitativa detalhada.

O desenho do MIS também foi inspirado pela check-list de pré-publicação formulada por Stock-Schröer em 2015, no esquema Relato de Experimentos em Pesquisa Básica Homeopática (REHNaR) [211]. No entanto, o esquema REHBaR é uma diretriz para apresentação adequada do trabalho e não uma ferramenta para avaliação de qualidade ou de aspectos metodológicos.

A revisão feita por Schulte e Endler em 2015 deu continuidade ao trabalho de Becker-Witt, investigando a qualidade de publicações que utilizaram métodos experimentais em ultradiluições, 2004-2014 [24]. Os autores analisaram publicações publicadas na revista Homeopathy. A qualidade geral dos 9 artigos analisados foi baixa (1 publicação com SAPEH= 5). Nossa análise não teve qualquer restrição quanto aos periódicos nos quais foram publicados os achados. Por contraste, localizamos 66 publicações para o mesmo período, 2004-2014, 59 das quais tiveram MIS \geq 5. Um rápido olhar para essas publicações revela que a maioria, de fato, não foram publicadas na revista Homeopathy. Consistentemente, nossas conclusões são algo diferentes às de Schulte: enquanto Schulte relata que os estudos na área tiveram uma taxa de aparecimento regular, nós detectamos um aumento marcado a partir de 2000, sendo que a maioria dos mesmos não foram publicados na revista Homeopathy e, portanto, não foram analisados por Schulte. Igualmente, a incidência relativamente baixa de publicações de alta qualidade relatada não se reflete nos nossos achados, entre os quais observamos um incremento significativo da qualidade a partir de 2000, com 44 (48%) publicações com MIS \geq 7,5, correspondendo a 'alta qualidade de descrição' das informações.

Distribuição geográfica

Com a sua longa história em homeopatia, a Europa atualmente predomina em termos de número de publicações, com 115 publicações (63%), com Alemanha à frente, com 42 publicações (23%) seguida de França, com 29 publicações (16%) e Itália, com 26 publicações (14%). Em segundo lugar temos a Índia, com 27 publicações (15%).

O predomínio europeu tem se reduzido levemente em anos recentes, com 53 publicações (58%) a partir de 2000 (Fig. 5). Isso pode ser fundamentalmente atribuído ao forte desenvolvimento da pesquisa indiana nos últimos anos, com 20 publicações (22%) a partir de 2000 versus 7 (8%) antes de 2000. Igualmente, notamos que a maioria das publicações italianas apareceram nos últimos anos, com 24 publicações (26%) a partir de 2000 versus 2 (2%) antes de 2000.

A revisão realizada por Clausen e cols. Em 2014 [28], que também incluiu experimentos in vivo e in vitro, descreveu 1.383 publicações. Observaram que os países que mais publicaram nesta área foram França, com 267 publicações (14%), Alemanha, com 246 publicações (13%) e Índia, com 237 publicações (13%).

Conclusões

Localizamos 183 publicações descrevendo experimentos físico-químicos com diluições homeopáticas. A taxa de publicação na área aumentou de ~2 por ano entre a década de 1970 e 2000 para mais de 5,5 publicações por ano desde então. A qualidade da descrição das informações tem melhorado ao longo dos anos, com um aumento significativo de 13% de publicações classificadas como de 'alta qualidade' antes de 2000 para 48% no período posterior. A Europa lidera nos termos de número total de publicações, com Alemanha à frente (23% das publicações) seguida da França (16%) e da Itália (14%). A Índia vem fazendo progressos contínuos na área em anos recentes (15%). As técnicas mais frequentemente utilizadas foram impedância elétrica (usada em 26% das publicações), métodos analíticos, espectroscopia e técnicas de RMN (~20% cada).

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação Karl e Verônica Carstens e à biblioteca da DHU por ter-nos fornecido o texto integral das referências.

Conflito de interesse

SW é funcionário na Hevert-Arzneimittel, Alemanha; porém, nenhuma das publicações incluídas na presente revisão utilizou produtos elaborados pela Hevert.

Referências

1. Frass M, Strassl RP, Friehs H et al. Use and acceptance of complementary and alternative medicine among the general population and medical personnel: a systematic review. *Ochsner J*. 2012;12:45–56.
2. Ghosh AK. A short history of the development of homeopathy in India. *Homeopathy*. 2010;99:130–136.
3. Srinivasan R, Sugumar VR. Spread of traditional medicines in India: results of national sample survey organization's perception survey on use of Ayush. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2015;pii:2156587215607673.
4. Dossett ML, Davis RB, Kaptchuk TJ, Yeh GY. Homeopathy use by US adults: results of a national survey. *Am J Public Health*. 2016;106:743–745.
5. Jäger T, Scherr C, Shah D, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with abiotically stressed plants. *Homeopathy*. 2011;100:275–287.
6. Betti L, Trebbi G, Majewsky V et al. Use of homeopathic preparations in phytopathological models and in field trials: A critical review. *Homeopathy*. 2009;98:244–266.
7. Majewsky V, Arlt S, Shah D, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with healthy plants. *Homeopathy*. 2009;98:228–243.

8. 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;104:283–291.
9. 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.
10. 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.
11. Chikramane PS, Suresh AK, Bellare JR, Kane SG. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: A nanoparticulate perspective. *Homeopathy*. 2010;99:231–242.
12. Chikramane PS, Kalita D, Suresh AK et al. Why extreme dilutions reach non-zero asymptotes: A nanoparticulate hypothesis based on froth flotation. *Langmuir*. 2012;28:15864–15875.
13. Temgire MK, Suresh AK, Kane SG, Bellare JR. Establishing the interfacial nanostructure and elemental composition of homeopathic medicines based on inorganic salts: A scientific approach. *Homeopathy*. 2016;105:160–172.
14. Anick DJ. The octave potencies convention: A mathematical model of dilution and succussion. *Homeopathy*. 2007;96:202–208.
15. Anick DJ, Ives JA. The silica hypothesis for homeopathy: Physical chemistry. *Homeopathy*. 2007;96:189–195.
16. Demangeat JL. NMR relaxation evidence for solute-induced nanosized superstructures in ultramolecular aqueous dilutions of silica-lactose. *J Mol Liquids*. 2010;155:71–79.
17. Kratky K. [Homeopathy and structure of water: A physical model]. *Forschende Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2004;11:24–32.
18. Bell IR, Schwartz GE. Enhancement of adaptive biological effects by nanotechnology preparation methods in homeopathic medicines. *Homeopathy*. 2015;104:123–138.
19. Waisse S, Bonamin LV. Explanatory models for homeopathy: From the vital force to the current paradigm. *Homeopathy*. 2016;105:280–285.
20. Walach H. [Entanglement model of homeopathy as an example of generalized entanglement predicted by weak quantum theory]. *Forschende Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2003;10:192–200.
21. Weingärtner O. The homeopathic mechanism from the viewpoint of a quantum mechanical paradoxon. *J Altern Complement Med*. 2005;11:773–774.
22. Beauvais F. Memory of water and blinding. *Homeopathy*. 2008;97:41–42.
23. Milgrom LR. A new geometrical description of entanglement and the curative homeopathic process. *J Altern Complement Med*. 2008;14:329–339.
24. Schulte J, Endler PC. Update on preliminary elements of a theory of ultra high dilutions. *Homeopathy*. 2015;104:337–342.
25. Bellavite P, Marzotto M, Oliosio D et al. High-dilution effects revisited. 1. Physicochemical aspects. *Homeopathy*. 2014;103:4–21.

26. J Schulte J, Endler PC. Outline of experimental physical methods to investigate specific structures of ultra highly diluted solvents. In: Endler PC, Schulte J, eds. *Ultra High Dilution*. Dordrecht: Springer Netherlands; 1994, P. 99–104.
27. Becker-Witt C, Weissshuhn TER, Lüdtke R, Willich SR. Quality assessment of physical research in homeopathy. *J Altern Complement Med*. 2003;9:113–132.
28. Clausen J, van Wijk R, Albrecht H. Geographical and temporal distribution of basic research experiments in homeopathy. *Homeopathy*. 2014;103:193–197.
29. PRISMA. Available at: <http://prisma-statement.org>. (access: 3 April 2017).
30. Aabel A, Fossheim S, Rise F. Nuclear magnetic resonance (NMR) studies of homeopathic solutions. *Br Homeopath J*. 2001;90:14–20.
31. Anagnostatos GS, Pissis P, Vira KS, Provata M. Physico-chemical study of homeopathic dilutions. In: Bornoroni C, ed. *Omeomed 92. First International Congress*, 1992. Urbino, Italy.
32. Anagnostatos GS, Pissis P, Viras K. Possible water cluster formation by dilution and succussions. In: Anagnostatos GS, von Oertzen W, eds. *Atomic and nuclear clusters*. Berlin: Springer; 1995, p. 215–217.
33. Anagnostatos GS, Pissis P, Viras K, Soutzidou M. Theory and experiments on high dilutions. In: Ernst E, Hahn EG, eds. *Homoeopathy: a critical appraisal*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1998, p. 153–166.
34. Anick DJ. High sensitivity ¹H-NMR spectroscopy of homeopathic remedies made in water. *BMC Complement Altern Med*. 2004;4:15.
35. Assumpcao R. Electrical impedance and HV plasma images of high dilutions of sodium chloride. *Homeopathy*. 2008;97:129–133.
36. Bardet L, Luu C, Luu DV. Etude des dilutions homéopathiques par effet Raman-Laser. *Travaux de la Société de Pharmacie de Montpellier*. 1975;35:361–372.
37. S Baumgartner, Wolf M, Skrabal P et al. High-field ¹H T₁ and T₂ NMR relaxation time measurements of H₂O in homeopathic preparations of quartz, sulfur, and copper sulfate. *Naturwissenschaften*. 2009;96:1079–1089.
38. Beier K. Über physikalische Wirkungen oder Eigenschaften echter homöopathischer Hochpotenzen. Leipzig: Universität Leipzig, Med. Fakultät; 1953.
39. Bell IR, Lewis DA, Brooks AJ et al. Gas discharge visualization evaluation of ultramolecular doses of homeopathic medicines under blinded, controlled conditions. *J Altern Complement Med*. 2003;9:25–38.
40. Bell IR, Muralidharan S, Schwartz GE. Nanoparticle characterization of traditional homeopathically-manufactured *Gelsemium sempervirens* medicines and placebo controls. *Nanomed Biotherapeut Discov*. 2015;5:136.
41. Bell IR, Muralidharan S, Schwartz GE. Nanoparticle characterization of traditional homeopathically-manufactured silver (*Argentum metallicum*) medicines and placebo controls. *Nanomed Nanotechnol*. 2015;6:311.
42. Belon P, Elia V, Elia L et al. Conductometric and calorimetric studies of the serially diluted and agitated solutions—on the combined anomalous effect of time and volume parameters. *J Therm Anal Calorim*. 2008;93:459–469.

43. Betti L, Elia V, Napoli E et al. Biological effects and physico-chemical properties of extremely diluted aqueous solutions as a function of aging-time. *Front Life Sci.* 2011;5:117–126.
44. Bhattacharyya SS, Mandal SK, Biswas R et al. In vitro studies demonstrate anticancer activity of an alkaloid of the plant *Gelsemium sempervirens*. *Exp Biol Med.* 2008;233:1591–1601.
45. Boericke GW, Smith RB. Modern aspects of homeopathic research. *J Am Inst Homeopath.* 1963;56:363–366.
46. Boericke GW, Smith RB. Modern aspects of homeopathic research (continued). *J Am Inst Homeopath.* 1965;58:158–167.
47. Boiron J. Kontrolle der homöopathischen Kügelchen mit Hilfe markierter Präparationen. *ZKH.* 1963;7:241–248.
48. Boiron J. Nouvelle technique de préparation des dilutions korsakowiennes. *Ann Homéopathiques Françaises.* 1965;7:586–594.
49. Boiron J, Vinh CLD. Contribution to the study of the physical structure of homeopathic dilutions by Raman laser effect. In: *Intérêt d'adhérer à la LMHI*, ed. 31e Congrès de la Ligue Médicale Homéopathique Internationale Athens, Greece, 17.05.1976–22.05.1976. Athens: Eigenverlag, 1976, p. 459–474.
50. Bonet-Maury P, Deysine A, Vogeli LM. Etude de dilutions homéopathiques par les radio-isotopes. *Ann Pharm Franc.* 1954;12:654–663.
51. Botha I, Ross AHA. A nuclear magnetic resonance spectroscopy comparison of 3C trituration derived and 4C trituration derived remedies. *Homeopathy.* 2008;97:196–201.
52. Boyd WE. *Research on the low potencies of homeopathy, an account of some physical properties indicating activity.* London: Heinemann; 1936.
53. Brucato A, Stephenson J. The photometric determination of the concentration of homeopathic dilutions of mercuric sulfide (HgS). *J Am Inst Homeopath.* 1957;50:242–243, 253.
54. Brucato A, Stephenson J. Dielectric strength testing of homeopathic dilutions of HgCl₂. *J Am Inst Homeopath.* 1966;59:281–286.
55. Cacace CM, Elia L, Elia V et al. Conductometric and pH metric titrations of extremely diluted solutions using HCl solutions as titrant A molecular model. *J Mol Liquids.* 2009;146:122–126.
56. Cartwright SJ. Solvatochromic dyes detect the presence of homeopathic potencies. *Homeopathy.* 2016;105:55–65.
57. Chakraborty I, Datta S, Sukul A et al. Variation in free and bound water molecules in different homeopathic potencies as revealed by their Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). *Int J High Dilution Res.* 2014;13:189–196.
58. Chibici-Revneanu C. *UV-spektroskopische und dielektrische Untersuchungen von Wasser und hoch verdünnten homöopathischen Arzneistofflösungen.* Leipzig: Universität Leipzig; 2005.
59. Ciavatta L, Elia V, Napoli E, Niccoli M. New physico-chemical properties of extremely diluted solutions. Electromotive force measurements of galvanic cells sensible to the activity of NaCl at 25°C. *J Solution Chem.* 2008;37:1037–1049.

60. Conte RR, Berliocchi H, Lasne Y, Vernot G. Theory of high dilutions and experimental aspects. Paris: Polytechnica; 1996.
61. Datta DD, Bose PC, Ghosh D. Spectrophotometric estimation of elemental sulphur in homoeopathic sulphur mother tincture and 4× dilution. *J Am Inst Homeopath.* 1972;65:53–55.
62. Daudel P, Robilliart M. Étude des dilutions homéopathiques a l'aide de la méthode des indicateurs radio-actifs. *Cahiers d'homéopathie et de thérapeutique compare.* 1946;12:153–157.
63. Alvarenga ES, Oliveira APM, Silva RTB, VWD Casali VWD. Effect of magnesium phosphoricum 12C on sodium dodecylsulphate by 13C nuclear magnetic resonance. *Int J High Dilution Res.* 2009;8:3–8.
64. Demangeat JL. NMR water proton relaxation in unheated and heated ultrahigh aqueous dilutions of histamine: Evidence for an air-dependent supramolecular organization of water. *J Mol Liquids.* 2009;144:32–39.
65. Demangeat JL. Nanosized solvent superstructures in ultramolecular aqueous dilutions: Twenty years' research using water proton NMR relaxation. *Homeopathy.* 2013;102:87–105.
66. Demangeat JL. Gas nanobubbles and aqueous nanostructures: The crucial role of dynamization. *Homeopathy.* 2015;104:101–115.
67. Demangeat JL, Demangeat C, Gries P et al. Modifications des temps de relaxation RMN à 4 MHz des protons du solvant dans les très hautes dilution salines de silice/lactose. *J Méd Nucl Biophys.* 1992;16:135–145.
68. Demangeat JL, Gries P, Poitevin B. Modification of 4 MHz NMR water proton relaxation times in highly diluted aqueous solutions. *Br Homeopath J.* 1995;84:169–170.
69. Demangeat JL, Gries P, Poitevin B. Modification of 4 MHz N.M.R. water proton relaxation times in very high diluted aqueous solutions. In: Bastide M, ed. *Signals and images.* Dordrecht: Kluwer Academic; 1997, p. 95–110.
70. Demangeat, Gries P, Poitevin B et al. Low-field NMR water proton longitudinal relaxation in ultrahighly diluted aqueous solutions of silica-lactose prepared in glass material for pharmaceutical use. *Appl Magn Reson.* 2004;26:465–481.
71. Dragan G. Some consideration of coherency in topoenergetic terms, I. High-resolution mixing calorimetry (HRMC) experiments on aqueous solutions. *J Therm Anal.* 1992;38:1497–1508.
72. Ducassou P. Expérimentations en cours sur l'appareil à dynamisations korsakoviennes. *Ann Hom Franc.* 1973;15:129–140.
73. Elia V, Ausanio G, Gentile FS et al. Experimental evidence of stable water nanostructures in extremely dilute solutions, at standard pressure and temperature. *Homeopathy.* 2014;103:44–50.
74. Elia V, Baiano S, Duro I et al. Permanent physico-chemical properties of extremely diluted aqueous solutions of homeopathic medicines. *Homeopathy.* 2004;93:144–150.
75. Elia V, Elia L, Cacace P et al. Extremely diluted solutions' as multi-variable systems—a study of calorimetric and conductometric behaviour as a function of the parameter time. *J Therm Anal Calorim.* 2006;84:317–323.

76. Elia V, Elia L, Marchese M et al. Interaction of “extremely diluted solutions” with aqueous solutions of hydrochloric acid and sodium hydroxide—a calorimetric study at 298 K. *J Mol Liquids*. 2007;130:15–20.
77. Elia V, Elia L, Marchettini M et al. Physico-chemical properties of aqueous extremely diluted solutions in relation to ageing. *J Therm Anal Calorim*. 2008;93:1003–1011.
78. Elia V, Elia L, Montanino M et al. Conductometric studies of the serially diluted and agitated solutions on an anomalous effect that depends on the dilution process. *J Mol Liquids*. 2007;135:158–165.
79. Elia V, Elia L, Napoli E, Niccoli M. Conductometric and calorimetric studies of serially diluted and agitated solutions: The dependence of intensive parameters on volume. *Int J Ecodyn*. 2006;1:361–372.
80. Elia V, Marchese M, Montanino M et al. Hydrohysteretic phenomena of “extremely diluted solutions” induced by mechanical treatments: A calorimetric and conductometric study at 25°C. *J Solution Chem*. 2005;34:947–960.
81. Elia V, Marchettini N, Napoli E, Niccoli M. The role of ethanol in extremely diluted solutions. *J Therm Anal Calorim*. 2014;116:477–483.
82. Elia V, Marrari LA, Napoli E. Aqueous nanostructures in water induced by electromagnetic fields emitted by EDS: A conductometric study of fullerene and carbon nanotube EDS. *J Therm Anal Calorim*. 2012;107:843–851.
83. Elia V, Napoli E. Dissipative structures in extremely diluted solutions of homeopathic medicines: A molecular model based on physico-chemical and gravimetric evidences. *Int J Des Nat Ecodyn*. 2010;5:39–48.
84. Elia V, Napoli E, Niccoli M. On the stability of extremely diluted aqueous solutions at high ionic strength—a calorimetric study at 298 K. *J Therm Anal Calorim*. 2008;92:643–648.
85. Elia V, Napoli E, Niccoli M. A molecular model of interaction between extremely diluted solutions and NaOH solutions used as titrant. Conductometric and pHmetric titrations. *J Mol Liquids*. 2009;148:45–50.
86. Elia V, Napoli E, Niccoli M. Thermodynamic parameters for the binding process of the OH-ion with the dissipative structures. Calorimetric and conductometric titrations. *J Therm Anal Calorim*. 2010;102:1111–1118.
87. Elia V, Napoli E, Niccoli M. On the stability of extremely diluted solutions to temperature. *J Therm Anal Calorim*. 2013;113:963–970.
88. Elia V, Napoli E, Niccoli M et al. New physico-chemical properties of extremely dilute solutions. A conductivity study at 25°C in relation to ageing. *J Solution Chem*. 2008;37:85–96.
89. Elia V, Napoli E, Niccoli M et al. New physico-chemical properties of extremely diluted aqueous solution—a calorimetric and conductivity study at 25°C. *J Therm Anal Calorim*. 2004;78:331–342.
90. Elia V, Niccoli M. Thermodynamics of extremely diluted aqueous solutions. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;827:241–248.
91. Elia V, Niccoli M. New physico-chemical properties of water induced by mechanical treatments. A calorimetric study at 25°C. *J Therm Anal Calorim* 2000;61:527–537.

92. Elia V, Niccoli M. New physico-chemical properties of extremely diluted aqueous solutions. *J Therm Anal Calorim* 2004;75:815–836.
93. Frisse R. Adsorptionsuntersuchung und Neutronenaktivierungsanalyse homöopathischer Dilutionen. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 1981.
94. Gangar HU. Management and control of genetic processes in cotton plants through homoeopathy. *Ind J Res Hom*. 2007;1:1–5.
95. Gautam RS, Tewari KP, Roper NK, Mishra RK. Spectrophotometric analysis of potentiation of *Euphrasia officinalis*. *Hahnemann Gleanings*. 1977;44:1–5.
96. Gay A. Présence d'un facteur physique dans les dilutions homéopathiques. Lyon: Editions des Laboratoires P.H.R.; 1951.
97. Gebhardt A. FTIR-spektroskopische Untersuchungen an wässrigen und ethanolischen homöopathischen Arzneimitteln. Leipzig: Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie; 2002.
98. Gorlowska K, Gorlowska J, Skibinski R, Komsta L. Chemometrics meets homeopathy—an exploratory analysis of infrared spectra of homeopathic granules. *J Pharmaceut Biomed Anal*. 2015;115:36–38.
99. Gùldenstern W. Fluoreszenzmessungen des Präparates *Aesculus Cortex* und des Wirkstoffes *Aesculinum*. *Der Merkurstab*. 2001;54:307–312.
100. Hadley SJ. An experiment showing an increase with dilution in a physical parameter. *Br Hom J*. 1981;70:129–135.
101. Hartmann E, Farenkopf R. Über eine neue Möglichkeit, Hochpotenzen physikalisch-meßtechnisch zu erfassen. *AHZ*. 1952;197:127–129.
102. Hartmann E, Götz J, Langer FK. Kann ein homöopathisches Präparat elektrophysikalisch meßbare Veränderungen an destilliertem Wasser erzielen? *EHK*. 1992;41:559–564.
103. Heintz E. Physikalische Wirkungen hochverdünnter potenziierter Substanzen. *Die Naturwissenschaften*. 1941;48:713–725.
104. Heintz E. Bemerkungen zu meinem Artikel: Physikalische Wirkungen hochverdünnter, potenziierter Substanzen. *Naturwiss*. 1942;30:642.
105. Heintz E. Eine neuartige Anordnung zum Messen physikalisch-chemischer Wirkungen von Potenzen: Das D-Element. *Elemente der Naturwissenschaft*. 1971;15:33–44.
106. Heintz E. [New experiences of the mode of action of serial dilutions]. *Ann Hom Franc*. 1971;13:515–530 (Article in French).
107. Heintz E. [Measurement of the action of serial dilutions by means of electric elements]. *Ann Hom Franc*. 1972;14:275–284).
108. Holandino C, Harduim R, Veiga VF et al. Modeling physical-chemical properties of high dilutions. An electrical conductivity study. *Int J High Dilution Res*. 2008;7:165–173.
109. Holandino C, Leal FD, Olivereira Barcellos B et al. Mechanical versus handmade succussions, a physical chemistry comparison. In: Bonamin LV, ed. *Signals and Images: contributions and contradictions about high dilution research*. New York: Springer; 2008, p. 37–48.

110. Hsu YC, Liang YS, Cheng PY. A study of water crystal growing based on dilution and succussion theory of homeopathy. In: Wei PS, ed. 3rd Machine design and manufacturing engineering, May 24-25, 2014, Jeju Island, South Korea, p. 61–64.
111. Hüttenrauch R, Fricke S. Molekulargalenische Bewertung der konventionellen Feststoffverarbeitung in der Homöopathie. *Pharmazie*. 1985;40:129–130.
112. Ives G. Relative permittivity as a measure of homoeopathic potency effect, negative results on repeating previous work. *Midlands Hom Res Group Commun*. 1980;3:15–16.
113. Jerman I, Berden M, Škarja M. Instrumental measurements of different homeopathic dilutions of potassium iodide in water. *Acupunct Electrother Res*. 1999;24:29–44.
114. Jussal RL. A brief report from the research directorate. *Homoeopathician*. 1978;2:78–82.
115. Jussal RL, Meera S, Dua RD, Mishra RK. Physical effects on the suspending mediums by compounds in asymptotically infinite dilutions. *Hahnemann Glean*. 1982;94:114–120.
116. Jussal RL, Mishra RK, Dua RD. Dielectric dispersion of weak alcoholic solutions of some drugs at high frequencies using time domain spectroscopy. *Hahnemann Glean*. 1983;50:358–366.
117. Kar S, Bandyopadhyay P, Chakraborty S et al. Derivation of an empirical relation between the size of the nanoparticle and the potency of homeopathic medicines. *Int J High Dilution Res*. 2015;14:2–7.
118. Khan MT. Comparison between preparation of aconite napellus potencies made by two different homeopathic chemists by means of spectroscopic method. *Proceedings of the International Homeopathic Medical Organization (OMHI) Congress*. Mexico, 1980.
119. Khan MT, Mriphh MCS, Akber MN. Determination of plumbum in the low and high homoeopathic potencies by means of eel atomic absorption spectrophotometer. In: LMHI, ed. 32nd International Homeopathic Medical Congress of the International Homeopathic Medical League, New Delhi, India, October 5–11, 1977, p. 126–129.
120. Khan MT, Saify Z. Estimation of low and higher homoeopathic potencies by means of biochemical and pharmacological methods, second research report. *J Am Inst Homeopath*. 1975;68:97–104.
121. Kirn. Experimentelle Versuche über die physikalischen Eigenschaften homöopathischer Potenzen. *AHZ*. 1911;159:15–25.
122. Klein SD, Sandig A, Baumgartner S, Wolf U. Differences in median ultraviolet light transmissions of serial homeopathic dilutions of copper sulfate, *Hypericum perforatum*, and sulfur. *Evid Based Complement Altern Med*. 2013; Article ID: 370609, 2013.
123. Klein SD, Wolf U. Investigating homeopathic verum and placebo globules with UV spectroscopy. *Forsch Komplementarmed*. 2013;20:295–297.
124. Knapp D. Die Sichtbarmachung von Energiemustern bei homöopathischen Potenzen. In: Weingärtner O, ed. *Forschung zum Nachweis von Wirkung und Wirksamkeit homöopathischer Arzneimittel*. Heidelberg: Haug, 1984, p. 62–102.

125. Knapp D. Die bioenergetische Strahlung und homöopathische Medikamente. *Erfahrungsheilkunde*. 1985;2:74–82.
126. Knauer H. Nachweis der Wirkung potenziierter Lösungen auf chemisch-physikalischem Wege. *Acta Hom*. 1969;13:157–164.
127. Knauer H. Beiträge zur Potenzforschung. Pforzheim; 1970.
128. Knauer H. Beiträge zur Potenzforschung, Versuche zur Potenzierung nach der Ein- und Mehrgefäßmethode: über die Haltbarkeit potenziierter Lösungen. *Acta Hom*. 1971;15:143–148.
129. Kolisko L. Physiologischer und physikalischer Nachweis der Wirksamkeit kleinster Entitäten. Stuttgart: Der Kommende Tag AG; 1923.
130. Kolisko L. Physiologischer und physikalischer Nachweis der Wirksamkeit kleinster Entitäten (1923–1959). Stuttgart: Arbeitsgemeinschaft anthroposophischer Ärzte; 1959.
131. Kracmar F. Biophysik der homöopathischen Arzneiwirkung. *AHZ*. 1966;211:481–500.
132. Kumar A, Jussal R. A hypothesis on the nature of homoeopathic potencies. *Br Hom J*. 1979;68:197–204.
133. Lasne Y. Propriétés des solutions “homéopathiques”, Mesure de la relaxation magnétiques T2. Lyon: Université Claude Bernard Lyon 1; 1986.
134. Lasne Y, Duplan JC, Fenet B, Guerin A. Contribution à l'approche scientifique de la doctrine homéopathique. *De Natura Rerum*. 1989;3:38–43.
135. Lasne Y, Duplan JC, Mallet JJ. Mise en évidence de signaux physiques émanant de solutions diluées-dynamisées ou “homéopathiques”. 2e. *Bull du M.TS (Medical Telematic System)*; 1985.
136. Lechuga VRL, Martinez RER, Lopez LOM, Barajas NYG. Résultats des recherches de l'étude fluorométrique des médicaments homéopathiques. *Homéopathie Française*. 1991;79:22–25.
137. Leeser O, Janner K. Untersuchungen über die Potenzierung in der Homöopathie mit Hilfe von radioaktivem Phosphor. *Arch Hom*. 1953;1:9–17.
138. Lefebvre N, Aubin M, Ferret-Bouin Y, Vrignaud C. Etude de dilutions homéopathiques hahnémanniennes à l'aide du glucose marqué au carbone 14. *Ann Hom Franc*. 1978;20:227–235.
139. Lenger K. Homeopathic potencies identified by a new magnetic resonance method: homeopathy—an energetic medicine. *Subtle Energy Med*. 2004;15:225–243.
140. K Lenger, RP Bajpai, M Drexel. Delayed luminescence of high homeopathic potencies on sugar globuli. *Homeopathy* 2008;97:134–140.
141. Lenger K, Bajpai RP, Spielmann M. Identification of unknown homeopathic remedies by delayed luminescence. *Cell Biochem Biophys*. 2014;68:321–334.
142. Lobyshev VI. Water is a sensor to weak forces including electromagnetic fields of low intensity. *Electromagn Biol Med*. 2005;24:449–461.
143. Lobyshev VI, Tomkevich MS, Petrushanko IY. Experimental study of potentiated aqueous solutions. *Biophysics* 2005;50:416–420.

144. Lobyshev VI, Tomkevich MS. Luminescence study of homeopathic remedies. In: Priezzhev AV, Cote GL (eds). Optical diagnostics and sensing of biological fluids and glucose and cholesterol monitoring, Proceedings of the SPIE, Vol 4263. Russia: MAIK Navka/Interperiodica; 2001, p. 1605–7422.
145. Ludwig W. Physikalische Grundlagenforschung in Bezug auf Informationsspeicherung in lebenden Systemen und homöopathischen Medikamenten, Strukturierung von Wasser und Alkohol. EHK. 1991;40:293–295.
146. Ludwig W. Spektroskopische Messungen an Resonanzhomöopathika. EHK. 1998;47:335–338.
147. Ludwig W. Wissenschaftliche Grundlagen zur Wirkung homöopathischer Mittel. In: R Würthle, ed. Homöopathie für Garten- und Zimmerpflanzen. München: BLV Verlagsgesellschaft mbH; 2002, p. 105–122.
148. Luu-d-Vinh C. Les dilutions homéopathiques, contrôle et étude par spectrographie Raman-laser. Montpellier: Université de Montpellier; 1974.
149. Luu-d-Vinh C. Etude des dilutions homéopathique par effet Raman-Laser. Ann Homeopath Franc. 1975;17:433–444.
150. Maag GW. Untersuchung der Potenzen von Silbernitrat D1–D12 und D1–D33. Dt Z Hom. 1932;49:277–285.
151. Maag GW. Untersuchungen über die Schüttelzeiten von Metallpotenzen. Dt Z Hom. 1933;49:281–286.
152. Maag GW. Zusammenhang von Potenzreihen mit den Vorgängen am Sternenhimmel, Untersuchung von Silbernitrat D1 bis D33 zu den Zeiten der 4 Mondphasen. ZKH. 1965;9:166–173.
153. Mahata CR. Dielectric dispersion studies of some potentised homeopathic medicines reveal structured vehicle. Homeopathy. 2013;102:262–267.
154. Maier K. Spektroskopische Untersuchungen an potenzierten Proben des Präparates Aesculus Cortex. Der Merkurstab. 2001;54:303–306.
155. Maity T, Ghosh D, Mahata CR. Effect of dielectric dispersion on potentised homeopathic medicines. Homeopathy. 2010;99:99–103.
156. Marschner G. Bioelektronische Studien zum Verständnis des Wirkungsmechanismus homöopathischer Potenzen. Erfahrungsheilkunde. 1985;2:83–91.
157. Marschollek B, Nelle M, Wolf M et al. Effects of exposure to physical factors on homeopathic preparations as determined by ultraviolet light spectroscopy. ScientificWorldJournal. 2010;10:49–61.
158. Mayrhofer C. Mikroskopische Untersuchungen der homöop. Metallpräparate, Durch Zeichnungen erläutert. Hygea. 1842;16:17–35.
159. Mayrhofer C. Mikroskopische Untersuchungen der homöopathischen Metallpräparate, (Schluss vom vor. Hefte). Hygea. 1842;16:97–106.
160. Mendez NM. Changes in physico-chemical parameters of homeopathic remedies ferrum metallicum CH6 and ferrum metallicum CH30 after exposure to high frequency electromagnetic radiation of low intensity. Radiats Biol Radioekol. 2005;45:212–213.

161. Milgrom LR, King KR, Lee J, Pinkus AS. On the investigation of homeopathic potencies using low resolution NMR T2 relaxation times: An experimental and critical survey of the work of Roland Conte et al. *Br Homeopath J.* 2001;90:5–13.
162. Morozov A. Avogadro's number and homeopathy. *Hom Links.* 2003;16:97–100.
163. Munshi GK. Identification of homoeopathic inorganic drugs by T.L.C. *Hahnemann Glean.* 1983;50:450–451.
164. Nain AK, Droliya P, Manchanda RK et al. Physicochemical studies of extremely diluted solutions (homoeopathic formulations) of sulphur in ethanol by using volumetric, acoustic, viscometric and refractive index measurements at different temperatures. *J Mol Liquids.* 2015;211:1082–1094.
165. Pillai MG, Kumar A, Sharma R, Bhasin N. LC-MS based workflows for qualitative and quantitative analysis for homeopathic preparation of *Hydrastis canadensis*. *Chromatographia.* 2014;77:119–131.
166. Rajendran ES. An evaluation of Avogadro's number in the light of HRTEM and EDS studies of high dilutions of *Ferrum metallicum* 6, 30, 200, 1 M, 10 M and 50Mc. *Int J High Dilution Res.* 2015;14:3–9.
167. de Miranda AR. Water and high dilutions phenomenology: physical characterization. In: Bonamin LV, ed. *Signals and Images.* Dordrecht: Springer; 2008 .
168. Rao ML, Roy R, Bell I. Characterization of the structure of ultra dilute sols with remarkable biological properties. *Mater Lett.* 2008;62:1487–1490.
169. Rao ML, Roy R, Bell I, Hoover R. The defining role of structure (including epitaxy) in the plausibility of homeopathy. *Homeopathy.* 2007;96:175–182.
170. Resch G, Gutmann V, Schauer H. "The shaking effect" on the conductivities of liquids. *J Ind Chem Soc.* 1982;59:130–132.
171. Rey L. Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride. *Phys A.* 2003;323:67–74.
172. Rey L.. Can low-temperature thermoluminescence cast light on the nature of ultra-high dilutions? *Homeopathy.* 2007;96:170–174.
173. Roder E, Frisse R. On the stability of homeopathic dilutions in glass and plastic containers. *Pharmazie.* 1981;36:615–619.
174. Röder E, Pütz W, Frisse R. Bestimmung von Au, Fe, Zn und Hg in homöopathischen Dilutionen durch zerstörungsfreie Neutronenaktivierungsanalyse. *Fresenius Zeitschrift Anal Chem.* 1981;307:120–126.
175. Sacks AD. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of homeopathic remedies. *J Holist Med.* 1983;5:172–177.
176. Sarkar T, Konar A, Sukul NC et al. Free water molecules and hydrogen bonding form the basis of variation in homeopathic potencies as revealed by vibrational spectroscopy. *Int J High Dilution Res.* 2015;14:8–15.
177. Schilling T. Versuche zum Nachweis der physikalischen Kräfte der homöopathischen Arzneiform. In: LHI, ed. *X. Kongress der Liga Homoeopathica Internationalis, Budapest, Hungary; 1935;* p. 374–385.
178. 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.

179. Maranta S, Paparelli A. Ultrasonic study of homeopathic solutions. *Br Hom J.* 1990;79:212–216.
180. Smith Jr RB, Boericke GW. Modern instrumentation for the evaluation of homeopathic drug structure. *J Am Inst Homeopath.* 1966;59:263–280.
181. Smith Jr RB, Boericke GW. Continued research with modern instrumentation for the evaluation of homeopathic drug structure. *J Am Inst Homeopath.* 1967;60:259–272.
182. Smith Jr RB, Boericke GW. Changes caused by succussion on N.M.R. patterns and bioassay of bradykinin triacetate (BKTA) succussions and dilutions. *J Am Inst Homeopath.* 1968;61:197–212.
183. Stephenson J, Brucato A. The effect of succussed macro- and micro-dilutions of sodium thiosulfate ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) on supersaturated solutions of sodium thiosulfate. *J Am Inst Homeopath.* 1960;53:94–95.
184. Sukul A, Sarkar P, Sinhababu SP, Sukul NC. Altered solution structure of alcoholic medium of potentized *Nux vomica* underlies its antialcoholic effect. *Br Homeopath J.* 2000;89:73–77.
185. Sukul NC, Datta S, Sinhababu SP. Conformational changes of bovine serum albumin in 4 M urea and ultra high dilutions of different drugs. *Sci Cult.* 2007;73:173–175.
186. Sukul NC, De A, Dutta R et al. *Nux vomica* 30 prepared with and without succussion shows antialcoholic effect on toads and distinctive molecular association. *Br Homeopath J.* 2001;90:79–85.
187. Sukul NC, Ghosh S, Sinha Babu SP, Sukul A. *Strychnos nux-vomica* extract and its ultra-high dilution reduce voluntary ethanol intake in rats. *J Altern Complement Med.* 2001;7:187–193.
188. Sukul NC, Ghosh , Sukul A, Sinhababu SP. Variation in fourier transform infrared spectra of some homeopathic potencies and their diluent media. *J Altern Complement Med.* 2005;11:807–812.
189. Sukul NC, Sinhababu SP, Datta SC et al. Nematotoxic effect of *Acacia auriculiformis* and *Artemisia nilagerica* against root-knot nematodes. *Allelopathy. J* 2001;8:65–72.
190. Süss WG. Struktur und Dynamik von homöopathischen Hochpotenzen-Resonanz-/Dämpfungs-/Entdämpfungs-Messungen (REDEM). In: Süss WG, ed. *Homöopathische Arzneimittel-wissenschaftliche Grundlagen für die Herstellung, Qualität und Anwendung.* Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2004 p. 49–63.
191. Taufiq Khan M. Physical aspects related to the problems in potentised drugs. In: R Seitschek, ed. XXVIII. Internationaler Kongress für homöopathische Medizin. Vol Wien, May 28–June 2, 1973: Österreichische Gesellschaft für Homöopathische Medizin; 1973, p. 473–479.
192. Tiezzi E, Catalucci M, Marchettini N. The supramolecular structure of water: NMR studies. *Int J Des Nat Ecodyn.* 2010;5:10–20.
193. Upadhyay RP, Nayak C. Homeopathy emerging as nanomedicine. *Int J High Dilution Res.* 2011;10:299–310.
194. van Wijk R, Bosman S, van Wijk EPA. Thermoluminescence in ultra-high dilution research. *J Altern Complement Med.* 2006;12:437–443.

195. Veith H. Dynamik bewegter Flüssigkeiten. *BM* 1976;5:123–125.
196. Walach H, van Asseldonk T, Bourkas P et al. Electric measurement of ultra-high dilutions: a blinded controlled experiment. *Br Homeopath J.* 1998;87:3–12.
197. Weingärtner O. Homöopathie verstehen: Versuch eines naturwissenschaftlichen Zuganges. *Therapeutikon.* 1988;5(Mai):310–320.
198. Weingärtner O. NMR-Spektren von Sulfur-Potenzen. *Therapeutikon.* 1989;3:438–442.
199. Weingärtner O. NMR-features that relate to homeopathic sulphur-potencies. *Berlin J Res Homeopath.* 1990;1:61–68.
200. Weingärtner O. Homöopathische Potenzen. Wunsch und Wirklichkeit bei der Suche nach der therapeutisch wirksamen Komponente. Berlin: Springer; 1992.
201. Witt C. Versuch der Messung einer nichtstofflichen Information. In: Albrecht H, Frühwald M, eds. *Jahrbuch Karl und Veronica Carstens-Stiftung.* Vol 2. Stuttgart: Hippokrates; 1995, p. 153–165.
202. Witt C.. *Physikalische Untersuchung homöopathischer Hochpotenzen.* Essen: KVC Verlag; 2000.
203. Witt C., Ludtke R, Weissshuhn TER, Willich SN. High homeopathic potencies are different from potentized solvent when investigated with the REDEM technology. *Forsch Komplement.* 2005;12:6–13.
204. Witt C., Ludtke R, Weissshuhn TER et al. The role of trace elements in homeopathic preparations and the influence of container material, storage duration, and potentisation. *Forsch Komplement.* 2006;13:15–21.
205. Wolf U, Wolf M, Heusser P et al. Homeopathic preparations of quartz, sulfur and copper sulfate assessed by UV-spectroscopy. *Evid Based Complement Altern Med.* 2011;2011:Article ID 692798.
206. Wurmser L, Loch P. Recherches expérimentales sur les dilutions homoeopathiques. In: LHI, ed. X. *Kongress der Liga Homoeopathica Internationalis Budapest 1935,* p. 359–373.
207. Young TM. Nuclear magnetic resonance studies of succussed solutions. *J Am Inst Homeopath.* 1975;68:8–16.
208. Zacharias CR. Implications of contaminants to scientific research in homeopathy. *Br Homeopath J.* 1995;84:3–5.
209. Zacharias CR. Contaminants in commercial homeopathic medicines. *Br Homeopath J.* 1995;84:71–74.
210. Albrecht H, van Wijk R, Dittloff S. A new database on basic research in homeopathy. *Homeopathy.* 2002;91:162–165.
211. Stock-Schröer B. Reporting experiments in homeopathic basic research (REHBaR). *Homeopathy.* 2015;104:333–336.

