

## As evidências a favor da homeopatia e as ciências básicas

Paolo Bellavite\*

### Resumo

Como toda área da medicina, a homeopatia é tanto arte quanto ciência. Enquanto a pesquisa clínica visa responder “se” e “quando” os medicamentos homeopáticos são capazes de restabelecer a saúde, as ciências básicas – biologia, imunologia, patologia, química, física e farmacologia – geram diversas hipóteses plausíveis para dar conta do “como” agem os medicamentos diluídos e dinamizados (MDD) em modelos experimentais rigorosos. A ação farmacodinâmica dos MDD depende do fornecimento de pequenas quantidades de informação a alvos orgânicos específicos, de maneira a restabelecer um comportamento mais próximo do estado ótimo de saúde. Alguns mecanismos de ação dos MDD podem ser identificados em estudos de laboratório. O princípio de semelhança terapêutica pode ser observado em modelos horméticos, de acordo com a lei de Arndt-Schutz, nos quais a inversão de efeitos é obtida modificando a dose. Igualmente, em modelos de tipo Wilder, são comparados organismos estressados e normais. No entanto, a hormese utiliza medicamentos em pequenas doses, enquanto na homeopatia são utilizados medicamentos em diluições além da faixa material, que além disso precisam ser agitados. O presente artigo dedica atenção especial ao modelo de degranulação dos basófilos, que em 2018 completa 30 anos de desenvolvimento. Igualmente são abordados os trabalhos do nosso grupo, na Universidade de Verona, Itália.

### Palavras-chave

Homeopatia; Pesquisa básica; Evidências; Plausibilidade

### Evidence for the homeopathic principles in the basic sciences

### Abstract

As any other medical field, homeopathy is both art and science. Clinical research seeks to answer the questions on “whether” and “when” homeopathic medicines are able to restore health. In turn, the fundamental sciences—biology, immunology, pathology, chemistry, physics and pharmacology—generate plausible hypothesis to explain “how” serially diluted and agitated medicines (SDAM) act in rigorous experimental models. The pharmacodynamic action of SDAM depends on the supply of subtle information input to specific body targets in order to restore a pattern of behavior closer to optimal health. Some mechanisms of action of SDAM might be identified in laboratory studies. The therapeutic similarity principle might be observed in hormesis models, according to Arndt-Schutz’s law, in which effect inversion is obtain through changes of dose. Wilder-

---

\*MD, professor, Departamento de Medicina, Universidade de Verona, Itália. ✉ paolo.bellavite@univr.it O presente artigo deriva de uma palestra ministrada no 73º Congresso da Liga Médica Homeopática Internacional, Cidade do Cabo, África do Sul, 5–8 de setembro de 2018

like models compared stressed and healthy subjects. However, hormesis uses drugs in small doses, while homeopathy uses medicines diluted beyond the scope of matter, which in addition must be agitated. In the present article I paid special attention to the basophil degranulation, as in 2018 it completes its 30<sup>th</sup> anniversary. I also summarized the results of our work at University of Verona, Italy.

### **Keywords**

Homeopathy; Fundamental research; Evidence; Plausibility

## Introdução

Como em toda área da medicina, a homeopatia se caracteriza por uma série de aspectos que correspondem à “arte” de curar, e uma outra série de aspectos correspondentes à medicina científica. Estes dois lados não estão em contradição, mas, ao contrário precisam ser considerados conjuntamente para se alcançar uma avaliação abrangente. Pesquisas científicas rigorosas vêm sendo conduzidas nos últimos 30 anos e já se dispõe de mais de 6.000 trabalhos científicos na literatura de alto nível, isto é, indexados na base PubMed/Medline.

O presente artigo inicia por um panorama dos avanços recentes no tema, para após focar os dois pontos fundamentais: o princípio de semelhança e as diluições homeopáticas, para finalmente, concluir com uma hipótese atualizada de trabalho.

Como é sabido, a homeopatia se baseia em três princípios básicos: o princípio de semelhança, o uso de microdoses de altas diluições e a abordagem do doente em sua totalidade, isto é, holística. Esses três princípios estão intimamente inter-relacionados. A pesquisa a este respeito pode ser categorizada em dois grandes grupos:

- Pesquisa clínica, veterinária e botânica, que procura responder à pergunta: a homeopatia realmente funciona? Isto é, o problema da efetividade/eficácia, assim como a existência de efeitos adversos e relação custo-benefício. Para tanto, se vale de ensaios patogenéticos, estudos clínicos randomizados placebo-controlados, e a mais recente pesquisa de fatores prognósticos.
- Pesquisa básica, que procura responder à pergunta: como funciona? Isto é, o problema da natureza do medicamento e seus mecanismos de ação. A pesquisa básica se utiliza de diversos modelos: *in vivo* (modelos animais), *in vitro* (sistemas celulares) e físico-químicos (a “memória da água”), assim como da teoria dos sistemas dinâmicos.

A homeopatia visa a complexidade do organismo como um todo, através de mecanismos ainda não elucidados. No entanto, a sua ação também se manifesta no nível celular. E, dada a natureza holográfica fractal dos sistemas complexos, as regras básicas das respostas biológicas/patologias podem se manifestar em qualquer nível, do organismo complexo às células individuais (por exemplo, o genoma completo de cada célula). A nossa hipótese de trabalho –já antecipada por Jacques Benveniste – é que a pesquisa biológica, no nível celular, permite enxergar a homeopatia sob uma nova luz, totalmente racional. Nesse sentido, os objetos de pesquisa são os alvos dos medicamentos (receptores, enzimas, expressão genética) e os mecanismos específicos de ação dos mesmos.

Nos últimos 30 anos, uma quantidade de pesquisadores têm focado alguns aspectos da teoria homeopática em modelos celulares. Os tipos celulares que se revelaram mais úteis para estes fins são as seguintes: linfócitos, basófilos, granulócitos e macrófagos. Dentre as linhagens celulares, fibroblastos, células renais, neurócitos, hepatoma e câncer, além de células vegetais.

Foram feitas diversas revisões da literatura sobre pesquisa básica, abrangendo centenas de trabalhos publicados. A revisão efetuada por Endler e cols. [1] focou exclusivamente estudos submetidos a análise de replicação. Embora foram incluídos estudos bioquímicos, imunológicos, botânicos, de biologia celular e zoológicos, só foram

considerados modelos experimentais realizados com altas diluições (acima da 12cH ou  $10^{-23}$  M), num total de 98. Os estudos foram classificados como segue: iniciais, internos (no mesmo laboratório), multicêntricos e replicações externas. Sessenta e nove dos 98 estudos de replicação evidenciaram resultados comparáveis aos dos estudos iniciais correspondentes, 20 nenhum efeito e 9 resultados opostos. Como esperado, as melhores replicações foram as realizadas no mesmo laboratório que o estudo inicial. No entanto, também os resultados das replicações externas e multicêntricas foram largamente positivos. Os autores concluíram que a hipótese nula (predominância de ausência de efeitos) deveria ser rejeitada, recomendando a realização de mais replicações de estudos, a fim de aprender mais sobre os modelos utilizados.

### **Pesquisa básica: o princípio de semelhança**

Contra o que habitualmente se acredita, a imensa maioria dos conceitos desenvolvidos pode ser pesquisada de acordo com critérios científicos. Em relação ao princípio de semelhança, Hahnemann expressou as bases farmacológicas do mesmo nos seguintes termos: “A maioria das substâncias têm mais de uma ação, a primeira é uma ação direta, que gradualmente vai se tornando na segunda, que chamo de sua ação secundária indireta. A segunda é geralmente o oposto da primeira”[2]. Este princípio pode ser tanto verificado quanto refutado e, portanto, pode ser objeto de pesquisa científica.

Como se sabe, de acordo com o princípio de semelhança uma doença pode ser curada administrando ao paciente uma substância que produz sintomas similares aos da doença numa pessoa sadia – da onde o ditado *similia similibus curentur*. Nós temos reformulado este princípio e construído a seguinte hipótese de trabalho: a “similaridade terapêutica” na ação do medicamento pode estar essencialmente baseada no amplo princípio de inversão dos efeitos biológicos. Esse fenômeno, dependente da dose e do estado fisiológico do receptor, é confirmado em toda área da ciência e da medicina, a começar pela farmacologia. Desta maneira, o princípio de similaridade terapêutica é cientificamente inquestionável.

Damos aqui um exemplo de pesquisa básica de um medicamento típico. Em 1975, Bastide e cols. [3] e, em 1989, Bildet e cols. [4] observaram que diluições homeopáticas (7cH–9cH) de veneno de abelha (*Apis mellifica* e *Apium vírus*) tiveram efeito curativo e protetor contra eritema induzido por raios ultravioleta em cobaias albinas. Em 1988, Poitevin e cols. [5] descreveram inibição da degranulação de basófilos (liberação de histamina) com altas diluições de *Apis*. Nosso grupo [6] constatou que diluições até a 30d tiveram pequeno, mas significativo efeito inibitório no desenvolvimento de edema em modelos murinos. Mais recentemente, Bigagli e cols. [7] evidenciaram, através de técnicas de microarranjo, efeito significativo de *Apis* na expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória e no estresse oxidativo.

De maneira interessante, o trabalho de Poitevin e cols. [5] foi o primeiro estudo sobre homeopatia a ser publicado numa revista de primeira linha. Estudos experimentais com basófilos foram realizados também por um segundo grupo de pesquisadores franceses [8]. De modo geral, foi observado que a degranulação induzida por diversos alérgenos foi inibida por diluições homeopáticas de *Apis* e *Histaminum*. Trata-se de um fenômeno particularmente interessante, porque em doses ponderais, tanto a histamina quanto o veneno de abelha têm propriedades pró-inflamatórias e irritantes. Assim, esta série de trabalhos ilustra a aplicação do princípio de semelhança num modelo experimental: uma

substância que produz inflamação em doses ponderais, em doses homeopáticas inibe as células responsáveis por muitos dos fenômenos da resposta inflamatória.

Essa inversão do efeitos foi também relatada em diversos estudos, com diferente desenho experimental (Tabela 1). Na Tabela 2 descrevemos efeitos opostos em animais e plantas.

Tabela 1. Modelos experimentais de inversão de efeitos

Autor/ano	Sistema	Agente	Primeiro efeito (doses altas)	Efeito inverso (doses baixas)
Schulz 1988; Stebbing 1982	Leveduras	Metais pesados	Inibição do crescimento	Estimulação do crescimento
Van Wijk 1995, 1997; Zglinicki 1992; Betti 1997-2000	Fibroblastos; trigo	Arseniato; cádmio	Toxicidade celular	Proteção contra toxicidade o estimulação da síntese do DNA
Crain 1995	Neurônios	Naloxona	Antagonismo contra morfina	Incremento do efeito da morfina
Yankner 1990; Puzzo 2008	Neurônios	$\beta$ -amiloide	Toxicidade para células maduras	Promoção do crescimento de células jovens
da Silva 1996; Jenkins 1995	Células epiteliais e tumorais	Oxidantes	Redução da viabilidade no curto prazo	Aumento da viabilidade no longo prazo
Adams 1992	Macrófagos	Interferons, endotoxinas	Ativação de células em repouso	Inibição de células pré-ativadas
Andrioli & Bellavite 1997	Plaquetas	Diclofenaco	Inibição funcional	Estimulação da adesividade plaquetária
Bellavite 1993-1997	Leucócitos	Peptídeos bacterianos	Estimulação da aderência	Inibição da aderência

Tabela 2. Efeitos opostos em animais e plantas

Autor/ano	Sistema	Agente	Efeito convencional	Efeito homeopático
Bastide 1975; Poitevin 1988; Bildet 1990; Conforti 1993	Ratos; cobaias	<i>Histaminum</i> , <i>Apis</i>	Pró-inflamatório	Redução dos sintomas inflamatórios
Lapp 1955; Wurmser 1955; Cazin 1987-1991; Banerjee 2008; Khuda-Bukhsh 1998-2000	Ratos, camundongos	Arsênio	Toxicidade geral e hepática	Proteção contra intoxicação
Sukul 1999	Ratos	<i>Nux vomica</i>	Inibição do sistema nervoso (estricnina)	Redução da duração do sono

				induzido por álcool
Doutremepuich 1998-2012	Ratos	Ácido acetilsalicílico	Antitrombótico	Pró-trombótico
Bildet 1984; Guillemain 1987; Palmerini 1993	Ratos	Fósforo	Hepatotoxicidade	Proteção contra toxicidade
Endler 1990-2014; Ling 2008; Weber 2008; Guedes 2011; Harrer 2013	Girinos	Tiroxina	Aumento da taxa de metamorfose	Inibição da metamorfose
Magnani 2010; Venard 2011; Bellavite 2012	Ratos, camundongos	<i>Gelsemium sempervirens</i>	Tóxico e convulsivante	Ansiolítico
Betti et al 1997-2014	Trigo	Arsênico	Toxicidade celular	Promoção da vitalidade

Apenas focando alguns exemplos, no estudo dos efeitos inversos do  $\beta$ -amiloide em função da dose [9], os autores demonstraram que baixas concentrações picomolares de uma preparação contendo monômeros e oligômeros Abeta induziram um aumento marcado da potenciação no hipocampo no longo prazo. Por sua vez, altas concentrações nanomolares levaram à bem conhecida redução da potenciação. Os resultados fortemente apontam para um modelo de efeitos Abeta, no qual diluições baixas têm um novo papel positivo, modulador, na neurotransmissão e na memória, enquanto que altas concentrações têm o bem conhecido papel que culmina em demência.

Numa longa série de trabalhos entre as décadas de 1990 e 2010, o grupo do hematologista Christian Doutremepuich investigou os efeitos de doses mínimas de ácido acetilsalicílico (AAS) num modelo murino de trombogênese. Por comparação ao placebo, a administração de AAS em doses mínimas tem efeito antitrombótico, reduzindo o tempo de sangramento. Já num modelo animal homeopático, o AAS induziu aumento do número de êmbolos e na duração da embolização, isto é, um efeito pós-trombótico e anti-hemorrágico [10]. Estes efeitos são altamente paradoxais, porque o efeito farmacológico convencional do AAS é inibição da agregação plaquetária e da trombogênese. Esses efeitos são mais provavelmente atribuíveis a uma resposta compensatória do hospedeiro ao medicamento em dose baixa, do que a um efeito direto do fármaco.

No entanto, deve se chamar a atenção para o fato de que a inversão dose-dependente dos efeitos biológicos dos medicamentos (“hormese”), se bem foi confirmada numa série de modelos bem desenhados, não é uma regra universal na homeopatia. De fato, frequentemente as altas diluições homeopáticas agem na mesma direção que as doses ponderais.

O modelo da ação da histamina nos basófilos e mastócitos também permitiu elucidar alguns dos mecanismos de ação das soluções diluídas e agitadas em alvos específicos, receptores celulares em particular. Os basófilos e mastócitos apresentam receptores H2, que são utilizados pela histamina como feedback interno – a participação dos receptores

H2 é indiretamente apontada pela ação do inibidor específico cimetidina. Vários estudos de um grupo francês [8] demonstraram que a histamina em diluições homeopáticas desencadeia um circuito endógeno de feedback, que reduz a excitação celular induzida por agentes externos. Sendo a histamina secretada pelos basófilos e mastócitos um dos principais mecanismos da inflamação aguda, alergia e urticária, o efeito final é a redução das manifestações inflamatórias. Dessa maneira, este modelo é muito importante para se compreender o similar: uma substância irritante alivia a irritação, porque ativa um feedback fisiológico (a “reação secundária” da “força vital”, nos termos de Hahnemann).

Retomando, os estudos com inibidores sugerem que os medicamentos homeopáticos, mesmo em altas diluições, têm atividade no nível dos receptores celulares. No caso dos basófilos, a cimetidina é capaz de bloquear os efeitos da histamina, e o propranolol, os efeitos da adrenalina. Em modelos experimentais, os efeitos de *Gelsemium sempervirens* (L.) St.-Hill. são bloqueados pela estricnina (um inibidor do receptor da glicina), que por sua vez inibe os efeitos de *Gelsemium* e gelsemina no sistema nervoso.

### **Pesquisa básica: microdoses e dinamizações**

Novamente pode-se começar com uma citação de Hahnemann: “Um medicamento bem dinamizado, com uma suposta pequenez adequada de sua dose, se torna tanto mais salutar, podendo quase beirar o milagre em sua eficácia, quanto mais homeopaticamente correta tenha sido sua escolha” [11]. Também este fenômeno –hoje chamado de “não-linearidade” e “efeitos de altas diluições” – pode ser verificado experimentalmente numa série de sistemas. Mais estritamente, sabe-se que, se este fenômeno não é uma lei, isto é, não aplica para todos os casos, é um princípio frequentemente válido em diversas condições experimentais, quando o sistema-alvo apresenta a sensibilidade e a capacidade de resposta adequadas. Experimentos realizados ao longo dos últimos 30 anos demonstram que este é o caso. Para começar, o famoso e polêmico trabalho sobre a “memória da água” de Benveniste, publicado em 1988 na revista *Nature* [12].

Nesse estudo, foi observada atividade de altas diluições de anticorpos em basófilos humanos. As curvas dose-resposta para doses decrescentes evidenciaram desaparecimento inicial da atividade, seguido de seu reaparecimento, com picos alternantes de atividade/falta de atividade até níveis muito elevados de diluição, além do número de Avogadro – uma concentração de anticorpos praticamente igual a zero. Se bem este não foi o primeiro trabalho sobre a “memória da água”, é o mais famoso e foi seguido de intensa controvérsia.

Esse experimento em particular não pode ser reproduzido, mas vários outros, com métodos similares, foram bem sucedidos. A Tabela 3 descreve uma série de estudos publicados em revistas científicas, que demonstram os efeitos das altas diluições. Como se pode observar, esses efeitos foram constatados em diversos modelos celulares e especialmente os estudos com histamina e basófilos foram replicados em muitos laboratórios.

Tabela 3. Exemplos de efeitos *in vitro* de altas diluições

Autor/ano	Sistema	Agente	Diluição	Efeito
Poitevin 1988; Belon 1999- 2009; grupo de Verona	Basófilos humanos	<i>Apis</i> , <i>Histaminum</i>	12-16cH (10 <sup>-24</sup> a 10 <sup>-32</sup> )	Inibição de marcadores de ativação
Mannaloni 2010	Basófilos humanos	Adrenalina	12-16cH (10 <sup>-24</sup> a 10 <sup>-32</sup> )	Inibição de marcadores de ativação
Bastide, Youbicier-Simo 1993-1997	Embrião de frango	Bursina	15cH (10 <sup>-27</sup> )	Atividade imunomoduladora e endócrina
Chirumbolo & Bellavite 1993	Neutrófilos humanos	Fósforo	12 a 30d	Inibição da síntese de superóxido
Betti 1997- 2015; Pongratz 1998	Germinação do trigo	Arsênico, nitrato de prata	26d (10 <sup>-45</sup> )	Proteção contra toxicidade; promoção do crescimento
Jonas 2001	Neurônios de rato	Glutamato	10 <sup>-18</sup> a 10 <sup>-30</sup>	Proteção contra toxicidade
Marota 2002	Neurócitos	Cicloheximida	10 <sup>-27</sup>	Aumento da viabilidade
Das 2011; De 2012	Bactérias	Arsênico	30cH	Proteção contra toxicidade
Marzotto 2014; Oliosio 2014	Neurócitos	<i>Gelsemium sempervirens</i>	2-30cH	Diminuição da expressão genética, prevalentemente
Arora & Tandon 2015	Células de câncer de cólon	<i>Ruta graveolens</i>	Tintura-mãe a 30cH	Redução da viabilidade, expressão de genes associados à apoptose
Oliosio 2016; Marzotto 2016	Macrófagos	<i>Arnica montana</i>	2-15cH	Modulação de genes associados à resposta inflamatória
Bigagli 2016	Células epiteliais	<i>Apis mellifica</i>	3-30cH	Modulação da expressão de centenas de genes

Um dos medicamentos mais profundamente estudados no laboratório é *Gelsemium sempervirens*. Como é sabido, a matéria médica deste medicamento apresenta muitos sintomas neurológicos e de ansiedade. Numa série de trabalhos realizados por nosso grupo entre 2008 e 2017 [13-19] foi evidenciada, inicialmente, a cura de diversos sintomas em ratos. Por exemplo, num modelo experimental denominado teste de transição claro/escuro, obteve-se evidência de que *Gels* pode aumentar a duração do tempo que os animais passam na área iluminada da gaiola, por comparação ao placebo. Este efeito, considerado ansiolítico, foi similar com *Gels* 5cH, 9cH e 30cH versus diazepam. Por sua vez, *Gels* não alterou o padrão geral de movimento dos animais, o que indica ausência de toxicidade e, portanto, que as mudanças de comportamento foram devidas a um genuíno efeito ansiolítico.

*G. sempervirens*, e seu princípio ativo, a gelsemina, vem recebendo muita atenção também na farmacologia experimental e na fitoterapia, em função das suas muitas



propriedades benéficas. Recentemente, publicamos uma revisão da neurofarmacologia experimental de *G. sempervirens* [20]. Vale a pena destacar que esses estudos demonstram que, em altas doses, a planta é tóxica para o sistema nervoso central, produzindo fraqueza e convulsões nos animais. Porém, em baixas doses e altas diluições, diminui a dor neuropática e ajuda a tolerar o estresse, através da produção de alopregnanolona. Dessa maneira, essa série de estudos fornece provas adicionais da inversão dose-dependente de efeitos (hormese).

Por motivos teóricos e éticos, nosso grupo interrompeu os estudos com animais de laboratório, passando para um modelo de neurônios nos trabalhos entre 2010 e 2014. O modelo envolve neurócitos humanos, isto é, uma linhagem celular derivada de neuroblastoma humano (SH-SY5Y). O objetivo foi realizar análise da expressão genética diferencial. Quando uma célula é exposta a estímulos ambientais – como, por exemplo, medicamentos – muito provavelmente a resposta envolve a modulação da transcrição de uma série de genes, resultando em mudanças nas proteínas e, finalmente, na adaptação do fenótipo e atividades metabólicas. A expressão genética também é muito sensível a pequenas alterações no ambiente. No entanto, pequenas alterações na regulação genética têm impacto notável na célula. Quando o objetivo é identificar as respostas específicas da célula ao tratamento, a pergunta norteadora deve ser: quais genes são diferencialmente expressos? Para responder a ela, é necessário medir o RNA sintetizado e comparar os níveis de expressão de todos os genes ativados depois do tratamento com os níveis dos mesmos em ausência de tratamento (controle). É um método muito sensível, mas que exige muitas replicações para se obter dados confiáveis.

Os resultados mostraram que *Gels* 2cH induziu uma mudança significativa nas células SH-SY5Y, com hipereexpressão de 7 genes, porém, mais notavelmente, hipoeexpressão de 49 [14]. Muitos desses genes estão envolvidos em sistemas neuropeptídeo/receptor, sinalização do cálcio, sistemas de transdução acoplados à proteína G e vias inflamatórias. A partir desses achados, os concluímos que *G. sempervirens* exerce profunda influência nas células neuronais e que seus efeitos farmacológicos, tal como o efeito ansiolítico observado *in vivo*, pode se dever a hipoeexpressão de diversos genes envolvidos na excitabilidade celular.

Além disso, foram mensurados os efeitos de *Gels* em diluições crescentes. Mais notavelmente, com *Gels* 3cH e 4cH teve hipoeexpressão de 47 e 42 genes e hipereexpressão de apenas 2 e 3, respectivamente, enquanto que um pequeno número de genes não apresentou alterações. Subindo na série de diluições, o número de genes hipoeexpressos sempre prevaleceu, isto é, sua função foi reduzida, o que está em consonância com o efeito ansiolítico do medicamento. Sintetizando, esta série de experimentos demonstrou que o efeito farmacológico de *Gels* diminui com o aumento da diluição, porém, é mantido e sempre na mesma direção, inclusive nas diluições acima do número de Avogadro.

De uma perspectiva diferente, vale a pena destacar os resultados de uma grande pesquisa em colaboração dirigida por Wassenhoven, denominada DYNHOM, que focou diversos aspectos físico-químicos de *Gels* e *Cuprum metallicum* [21]. O tempo de relaxação dos prótons, na ressonância magnética nuclear (RMN), é muito sensível à dinâmica das moléculas da água, através da interação entre o spin do próton (1H) e campos magnéticos e eletromagnéticos exteriores. Os autores conseguiram discriminar entre curvas experimentais de *Gels* e curvas associadas ao ruído aleatório, água pura, lactose e diluição simples. Assim, concluíram de que há claras evidências que permitem afirmar

de que as preparações homeopáticas não consistem de água pura, como se acredita geralmente.

Sintetizando, podemos afirmar que: 1) o efeito de altas diluições em humanos com sintomas de ansiedade foi estatisticamente comprovado também em animais de laboratório; 2) os neurônios humanos são sensíveis a *Gels*, com hipoexpressão de dezenas de genes associados a diversos receptores e vias de sinalização; 3) o efeito é maior com diluições baixas (2-3cH, aproximadamente  $10^{-8}$  M/L), mas se conserva ao longo da série, inclusive nas altas diluições, acima do número de Avogadro (30cH); e 4) as evidências a partir de RMN indicam que *Gels* não pode ser considerado água pura.

Depois de completar a pesquisa com *Gels*, nosso grupo passou a aplicar a mesma metodologia no estudo de outra planta utilizada em homeopatia, *Arnica montana* L. Como o nosso laboratório se especializa no estudo de fagócitos, foram utilizadas culturas de macrófagos para testar o efeito *in vitro* de *Arn*. Os macrófagos têm um papel fundamental na cura de traumatismos, devido à sua participação no complexo processo de regulação imunológica e remodelação tissular. Foi, assim, testado o efeito de *Arn* 2cH na expressão genética de macrófagos polarizados or interleucina (IL)-4 [22]. Os resultados indicaram alterações reproduzíveis numa quantidade de genes. No total, teve hiperexpressão de 7 genes, e hipoexpressão de 13. Embora pequenas, as alterações foram estatisticamente significativas. Três dentre os genes hiperexpressos têm papel importante na remodelação da matriz extracelular (MEC). A MEC é uma complexa rede de proteínas onde as células do tecido conectivo estão distribuídas e também forma a base do tecido epitelial. Esse foi um resultado surpreendente, porque totalmente inesperado. A proteína com maior hiperexpressão induzida por *Arn* é a fibronectina. A fibronectina é a principal proteína que organiza o tecido conectivo durante a fase inicial da cicatrização e inflamação. Através de sua propriedade de ligar uma grande variedade de moléculas, desenvolve amplas interações celulares, resultando num crosstalk bidirecional, que orienta diversas funções celulares, como proliferação, migração, sobrevivência e crescimento. O aumento da fibronectina na MEC, produzido por macrófagos estimulados com *Arn*, deve reforçar a arquitetura tridimensional do tecido, o que representa um passo fundamental no processo de cicatrização.

Na sequência da pesquisa, foi investigado o comportamento dos genes hiperexpressos depois de expor macrófagos a diversas diluições de *Arn* [24]. Foram testadas 3 condições: macrófagos tratados com IL-4 (uma citocina que diferencia os macrófagos no fenótipo de cicatrização), com endotoxina LPS (um produto bacteriano comum) e sem tratamento. O efeito de *Arn* 2cH foi reproduzido em todas as condições. Esses achados sugerem que os 7 genes em questão são os “verdadeiramente” ativados por *Arn* nos macrófagos humanos.

Nos macrófagos tratados com IL-4, foi constatado o efeito estimulante da *Arn* em todas as diluições testadas, inclusive além do número de Avogadro (2,3, 5, 9 e 15cH). Ou seja, os genes sempre foram estimulados, embora o efeito não tivesse exatamente a mesma magnitude em todas as diluições. Nas células tratadas com LPS, *Arn* teve efeito estimulante nas diluições 2, 3, 5 e 15cH, mas com significância estatística só nas diluições 2 e 5cH. Nas células não tratadas, em estado de repouso, *Arn* só teve efeito estimulante na diluição 2cH. Dessa maneira, pareceria que IL-4 e LPS “sensibilizam” os macrófagos às altas diluições, confirmado que os efeitos das altas diluições homeopáticas são alvo-específicos.

O primeiro pesquisador a propor uma hipótese baseada na regulação genética foi Khuda-Bukhsh, em 1997 [24]. De acordo com a mesma, as diluições homeopáticas agiriam na cura/melhora de sintomas através da regulação da expressão de genes relevantes. A Tabela 4 descreve os estudos de expressão genética com medicamentos homeopáticos.

Tabela 4. Estudos de expressão genética com medicamentos homeopáticos

Autor/ano	Medicamentos	Diluições	Células	Efeitos
Thangapazham 2006	<i>Con, Sabal, Thuj, Carc</i>	30cH, 200cH, 1000cH	Câncer prostático primário de ratos	Sem mudanças na expressão genes específicos (citocinas, apoptose)
de Oliveira 2008	Canova	7–24d	Macrófagos de ratos	↑↓ (genoma completo)
Sunilla 2009	<i>Carc</i>	TM, 30cH, 200cH	Linfoma de Dalton (DLA)	↑ específico (p53, pró-apoptose)
Hofbauer 2010	<i>Nux-v, Calend</i>	10cH, 12cH	Células do epitélio gástrico humano KATO-III infectadas com <i>H. pylori</i>	↓ gene do HB-EGF
Das 2011, De 2012	<i>Ars</i>	30cH	<i>Streptomyces cerevisiae, Escherichia coli</i>	↓↑ de genes específicos (apoptose, proteínas de resposta ao estresse)
Preethi 2012	<i>Carc, Hydr, Ruta, Thuj</i>	200cH	DLA	↑ apoptose, ↑↓ (genoma completo)
Huh 2013	<i>Rhus-t</i>	30d	Condrócitos primários de rato	↑ específico (COX-2), ↑ resposta inflamatória (síntese de PgE2), ↓ específico (colágeno II, desdiferenciação)
Marotti 2014	<i>Ars</i>	45d	Sementes de trigo intoxicadas com arsênico	↑↓ específico (marcadores de apoptose), ↑ apoptose, estresse oxidativo, depolarização mitocondrial
Marzotto 2014, Oliosio 2014	<i>Gels</i>	2cH, 3cH, 5cH, 9cH, 30cH	Neurócitos humanos SH-SY5Y	↓ 49 genes, ↑ 7 genes (genoma completo), ↓ PROK2R
Bigagli 2014	<i>Apis</i>	3cH, 5cH, 7cH	Câncer prostático humano HEK93	↑↓ (genoma completo)
Satha 2015	<i>Sulph</i>	6cH, 30cH, 200cH	Câncer pulmonar de	↑↓ específico (marcadores de

			células não pequenas H460	apoptose), ↑ apoptose
Marzotto 2016, Oliosì 2016	<i>Arn</i>	2cH, 3cH, 5cH, 9cH, 15cH	Macrófagos humanos THP-1	↑↓ (genoma completo), ↑ quimiocinas, ↓ inflamação
Bigagli 2010	Sulfato de enxofre	10 <sup>-6</sup> M, 10 <sup>-17</sup> M	HEK93	↑↓ (genoma completo)
Olsen 2017	Butirato de sódio	200cH	KEH93	↑↓ específico (IL-2, TNF-α)
Seker 2018	Taxinas (paclitaxel, docetaxel)	6d, 5cH, 15cH	Câncer de mama MCF-7	↑↓ genes relacionados ao câncer; ação anticâncer conservada

Legenda. *Con*: *Conium maculatum*; *Sabal*: *Sabal serrulata*; *Thuj*: *Thuja occidentalis*; *Carc*: *Carcinosinum*; *Nux-v*: *Nux vômica*; *Calend*: *Calendula officinalis*; *Ars*: *Arsenicum album*; *Hydr*: *Hydrastis canadenses*; *Ruta*: *Ruta graveolens*; *Rhus-t*: *Rhus toxicodendron*; *Gels*: *gelsemium sempervirens*; *Apis*: *Apis mellifica*; *Sulph*: *Sulphur*; *Arn*: *Arnica montana*; HB-EGF: fator de crescimento semelhante ao EGF ligado à heparina; PgE2: prostaglandina E2; IL-2: interleucina 2; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa

Assim, pode se definir a homeogenômica como o estudo da expressão genética, com grande valor na determinação dos alvos dos medicamentos e o mecanismo de ação dos mesmos. Por outro lado, a homeogenética pode ser definida como o estudo da suscetibilidade genética individual aos medicamentos [25]. Neste contexto, assume-se que os medicamentos homeopáticos carregam “sinais” específicos, que podem ser identificados pelas células receptoras e “ligam/desligam” determinados genes relevantes, cujas funções estão alteradas no estado de doença. O elemento desencadeante inicia uma cascata de ações genéticas para que retornem a sua função normal, o que levaria a modificações curativas/de melhora depois da administração do medicamento. Esses sinais poderiam agir como moléculas “efetoras” ou “silenciadoras” e ativar a expressão sequencial de muitas proteínas ao longo de uma corrente ou cascata de reações. O estudo da expressão genética induzida por medicamentos homeopáticos irá fornecer conhecimento progressivo de seus mecanismos básicos de ação, incluindo diversos alvos em células e tecidos.

Em teoria, poderia ser investigado o transcriptoma completo da célula, incluindo os níveis de expressão de milhares de genes diferentes. Em analogia com a farmacogenética, no futuro poderiam ser identificados os genes típicos mais ou menos associados com os diferentes perfis de sensibilidade homeopática. Essa análise contribuiria à prescrição homeopática, na medida em que sejam identificados os perfis de sensibilidade individual aos diferentes medicamentos, e até realizar classificações por grupos (“constituições”, “miasmas”?) com base em genes específicos. Certamente, tal visão parece ciência-ficção, no presente, além de requerer uma imensa base de dados e de esforços de pesquisa. Por outro lado, não podemos prever que a análise genética algum dia pode vir a substituir o estudo profundo dos sintomas do paciente como um todo. Aliás, algumas das sensibilidades a medicamentos são de natureza epigenética, enquanto que outras são adquiridas ao longo da vida como assinaturas epigenéticas, ou são devidas a mudanças no nível dos receptores e das vias de sinalização, em função da história do sujeito, sua alimentação, moléstias infecciosas, contatos com tóxicos, etc.

## Considerações finais

Para sintetizar, estas são as conquistas essenciais da pesquisa básica:

- Os medicamentos homeopáticos têm efeitos reproduzíveis em sistemas celulares;
- Observa-se inversão dose-dependente dos efeitos sob determinadas condições experimentais;
- Em geral, as baixas diluições têm maior atividade que as altas diluições, como esperável de acordo com a farmacologia convencional;
- Nos estudos realizados com séries crescentes de diluições, aparece frequentemente uma tendência para picos irregulares alternando com diluições inativas; em nenhum caso foi constatado aumento da atividade com o aumento da diluição;
- A atividade farmacológica dos medicamentos diluídos e agitados frequentemente se mantém inclusive nas diluições além do número de Avogadro;
- O efeito das altas diluições é melhor visualizado em células pré-sensibilizadas; e
- A expressão genética é uma resposta celular particularmente sensível às altas diluições homeopáticas.

Toda terapêutica racional é baseada numa certa concepção sobre a patologia. Tem alguns pontos incontestáveis a esse respeito: 1) a maioria das doenças tem causa multifatorial; 2) as doenças são processos dinâmicos, que seguem as regras dos sistemas complexos adaptativos; e 3) envolvem o indivíduo como um todo. Portanto, uma doença não é uma simples disfunção de um único mecanismo, mas uma desordem informacional sistêmica. Essa desordem pode ser representada como uma perturbação da rede interna de células, centros e sistemas – o que nos termos homeopáticos tradicionais é descrito como “desequilíbrio da força vital”. A complexidade da patologia moderna requer uma nova atitude em medicina, tanto no que diz respeito ao diagnóstico quanto ao tratamento. Nesse sentido, a homeopatia pode fornecer um modelo heurístico de compreensão, e portanto, para o tratamento de tais complexidades.

A ação farmacodinâmica dos medicamentos (“homeoterapêutica”) envolve o fornecimento de pequenas quantidades de informação aos centros específicos de regulação (receptores, DNA). Essas pequenas quantidades de informação são percebidas como perturbações e desencadeiam uma reação capaz de restabelecer um funcionamento mais próximo da saúde ótima e “harmonia vital”. Os fatores patogênicos externos e os medicamentos induzem diversas mudanças na rede, que se manifestam como alterações bioquímicas e sintomas. Na homeopatia tradicional se utiliza esses sintomas para identificar o medicamento correto. Já as ciências básicas utilizam as suas ferramentas tecnológicas para compreender como e onde agem os medicamentos.

Para concluir, podemos colocar uma nova hipótese de trabalho, como segue:

- De acordo com o princípio de semelhança, o medicamento capaz de regular um organismo doente (terapêutica homeopática individualizada) é o mesmo que é capaz de induzir um perfil similar de sintomas num organismo sadio;
- A semelhança terapêutica da ação de um medicamento pode estar essencialmente baseada no amplo fenômeno de inversão de efeitos biológicos, dependente da dose (lei de Arndt-Schutz, hormese) e/ou do estado fisiológico do organismo receptor (sistemas vivos sensibilizados ou estressados podem

apresentar reações opostas ao mesmo medicamento por comparação aos sistemas normais);

- As altas diluições de medicamentos homeopáticos agem induzindo pequenas modificações nos sistemas regulatórios celulares (receptores, enzimas, expressão genética) quando deslocados do equilíbrio energético por estresse e/ou a patologia. No estado afastado do equilíbrio, a informação sutil, e ao mesmo tempo específica, trazida pelos medicamentos homeopáticos pode ter um papel crítico na mudança da evolução dinâmica do sistema;
- O medicamento escolhido de acordo com o princípio de semelhança pode ser percebido por sistemas reguladores específicos e sensíveis (sensibilizados) – que têm papel crucial na dinâmica das doenças – como sinal de “perturbação”, que pode desencadear uma reação homeodinâmica compensatória, que desloca o sistema-alvo (célula, tecido ou o organismo inteiro) para um novo estado dinâmico próximo do estado de saúde. A energia de transição é fornecida pelo organismo, não pelo medicamento; e
- A informação farmacológica dos medicamentos homeopáticos pode ser de natureza química nas diluições mais baixas (presença de algumas moléculas do princípio ativo) e físico-química, nas diluições mais altas (nanopartículas, clusters de água, domínios coerentes).

Dessa maneira, a aceitação e o progresso da homeopatia dependem de ambas, a pesquisa clínica, que fornece evidências, e a pesquisa básica, apta a demonstrar a sua plausibilidade.

## Referências

1. Endler PC, Bellavite P, Bonamin LV, Jager T, Mazon S. Replications of fundamental research models in ultra high dilutions 1994 and 2015 – update on a bibliometric study. *Homeopathy*. 2015(104): 234-245
2. Hahnemann S. Essay on a new principle for ascertaining the curative powers of drugs, with a few glances at those hitherto employed: In: Dudgeon R, ed. *The lesser writings*. New York: William Radde; 1852.
3. Bastide M, Aubin B, baronet S. Étude pharmacologique d’une preparation d’Apis mel. (7CH) vis-à-vis de l’erytheme aux rayons U.V. chez le cobayes albinos. *Ann Hom Fr*. 1975;17(3): 289.
4. Bildet J, Guyot M, Bonini F, Grignon MC, Poitevin B, Quilichino R. [The effect of dilutions of Apis mellifica and Apium virus on ultraviolet light-induced erythema in the guinea pig.] *Ann Pharm Fr*. 1989;47(1): 24-32.
5. Potevin B, Davenas E, benveniste J. In vitro immunological degranulation of human basophils is modulated by lung histamine and Apis mellifica. *Br j Clin Pharmacol*. 1988;25(4): 439-444.
6. Conforti A, Signorini A, Bellavite P. Effects of high dilutions of histamine and other natural compounds on acute inflammation in rats. In: Bornoroni C, ed. *Omeomed92*. Bologna: Editrice Compositori; 1993, pp. 163–169.
7. Bigagli E, Luceri C, Bernardini S, Dei A, Filippini A, Dolara A. Exploring the effects of homeopathic Apis mellifica preparations on gene expression profiles. *Homeopathy*. 2014;103: 127-132.
8. Sainte-Laudy J, Belon Ph. Inhibition of basophil activation by histamine: a sensitive and reproducible model for the study of the biological activity of high dilutions. *Homeopathy*. 2009;98: 186–197.

9. Puzzo D, Privitera L, Leznik E, Fà M et al. Picomolar amyloid- $\beta$  positively modulates synaptic plasticity in hippocampus. *J Neurosci*. 2008;28(53): 14537-14537.
10. Doutremepuich C, Aguejouf O, Seze O, Pintigny D, Sertillanges MN. *Thromb Res*. 1994;76(2): 225-229.
11. Hahnemann S. *Organon da arte de curar*. 6<sup>a</sup> ed. Ribeirão preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995, §277.
12. Davenas E, Beauvais F, Amara J et al. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature*. 1988;333: 816-818.
13. Oliosio D, Marzotto M, Moratti E, Brizzi M, Bellavite P. Effects of *Gelsemium sempervirens* L. on pathway-focused gene expression profiling in neuronal cells. *J Ethnopharmacol*. 2014;153: 535–539.
14. Marzotto M, Oliosio D, Brizzi M, Tononi P, Cristofolletti M, Bellavite P. Extreme sensitivity of gene expression in human SH-SY5Y neurocytes to ultra-low doses of *Gelsemium sempervirens*. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14: 104.
15. Bellavite P, Conforti A, Marzotto M, Magnani P, Cristofolletti M, Oliosio D. Testing homeopathy in mouse emotional response models: pooled data analysis of two series of studies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012: 954374.
16. Bellavite P. *Gelsemium sempervirens* and animal behavioral models. *Front Neurol*. 2011;2: 56.
17. Bellavite P, Magnani P, Zanolin E, Conforti A. Homeopathic doses of *Gelsemium sempervirens* improve the behavior of mice in response to novel environments. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011: 362517.
18. Magnani P, Conforti A, Zanolin E, Marzotto M, Bellavite P. Dose-effect study of *Gelsemium sempervirens* in high dilutions on anxiety-related responses in mice. *Psychopharmacology*. 2010;210: 533–545.
19. Bellavite P, Magnani P, Marzotto M, Conforti A. Assays of homeopathic remedies in rodent behavioural and psychopathological models. *Homeopathy*. 2009;98: 208–227.
20. Bellavite P, Bonafini C, Marzotto M. Experimental neuropharmacology of *Gelsemium sempervirens*: recent advances and debated issues *J Ayurveda Integr Med*. 2018;9(1): 69-74.
21. Wassenhoven M, Goyens M, Henry M, Capieaux E, Devos P. Nuclear Magnetic Resonance characterization of traditional homeopathically manufactured copper (Cuprum metallicum) and plant (*Gelsemium sempervirens*) medicines and controls. *Homeopathy*. 2017;106(4): 223-239.
22. Marzotto M, Bonafini C, Oliosio D et al. *Arnica montana* stimulates extracellular matrix gene expression in a macrophage cell line differentiated to wound-healing phenotype. *PLoS One*. 2016; 11(11): e0166340.
23. Marzotto M, Bonafini C, Oliosio D, Bellavite P. Study of the action mechanisms of *Arnica montana* effects on macrophages. *Int j High Dilution Res*. 2016;15(40): 32-25.
24. Khuda-Bukhsh AR. Potentized homeopathic drugs act through regulation of gene expression: a hypothesis to explain their mechanism and pathways of action in vivo. *Comp Ther Med*. 1997;5: 43-46.
25. Kay PH, Khuda-Bukhsh AR. The contribution of homeogenomic and homeogenetic studies