



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CAMPUS PROFESSOR ALOÍSIO TEIXEIRA
CURSO DE FARMÁCIA



Hipóteses sobre o Mecanismo de Ação dos Medicamentos Homeopáticos

Pedro Augusto Simas Bandeira

Macaé

Março de 2014

PEDRO AUGUSTO SIMAS BANDEIRA

Hipóteses sobre o Mecanismo de Ação
dos Medicamentos Homeopáticos.

Monografia Apresentada ao Curso de
Farmácia da Universidade Federal do
Rio de Janeiro como um dos requisitos
para obtenção do título de
farmacêutico.

Orientadora: Suzana Passos Chaves

Macaé

Março de 2014

Dedico este trabalho a Deus, a todos os professores do curso, que foram tão importantes na minha vida acadêmica. Aos amigos e colegas, pelo incentivo e pelo apoio constantes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	11
Figura 2	18
Figura 3	21
Figura 4	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	14
Tabela 2	15
Tabela 3	25
Tabela 4	25
Tabela 5	26
Tabela 6	27
Tabela 7	27
Tabela 8	28

LISTA DE ABREVIACOES

L.D. - limite de detecção

MET - Microscopia Eletrônica de transmissão

CH - Centesimal Hahnemanniana

DH - Decimal de Hering

LM - Cinquenta milesimal

ICP-AES – Plasma Acoplado Indutivamente a Espectrofotometria de Emissão Atômica

IA - Insumo ativo

II – Insumo inerte

SUMÁRIO

I INTRODUÇÃO	1
I.1 Homeopatia	1
I.1.1 Historia da homeopatia	1
I.1.2 Princípios da homeopatia	2
I.1.2.1 Lei dos semelhantes	2
I.1.2.2 Experimentação no Homem sadio	3
I.1.2.3 Doses mínimas	4
I.1.2.4 Medicamento único	4
I.1.3 Farmacotécnica homeopática	5
I.1.3.1 Escalas	5
I.1.3.2 Sucussões	5
I.1.3.3 Métodos de preparação	5
I.1.4 Os Medicamentos Homeopáticos e a constante de Avogadro	6
I.2 Definições e Métodos Físico-Químicos	6
I.2.1 Nanopartícula	7
I.2.1.1 Métodos para análises de nanoparticulas	7
I.2.2 Sóliton	8
I.2.3 Epitaxia	9
I.2.4 Propriedades da água	9
I.2.4.1 Clusters	9
I.2.5 Oxigênio reativo	10
II JUSTIFICATIVA	10
III OBJETIVO	10
III.1 Objetivo Geral	10
III.2 Objetivos específicos	10
IV METODOLOGIA	11
IV.1 Revisão integrativa	11
IV.1.1 Etapas da revisão integrativa	11
V RESULTADOS	13
V.1 Resultados da revisão integrativa	13

V.2 Síntese do conhecimento: Hipóteses de mecanismo de ação dos medicamentos homeopáticos.	18
V.2.2 Agregados de água	18
V.2.2 Nanopartículas dos materiais de origem	21
V.2.3 Nanopartículas de Silício	28
V.2.4 A hipótese de solitons	29
V.2.5 O oxigênio Reativo	29
VI DISCUSSÃO	30
VII CONCLUSÃO	32
VIII BIBLIOGRAFIA	33

RESUMO

A homeopatia utiliza medicamentos que obedecem a Lei dos Semelhantes e são manipulados através de diluições seguidas por succussões (agitações). Após a potência 12 CH (12^a diluição medicamentosa) o fator de diluição é superior ao número de Avogrado, significando ausência do princípio ativo (PA) utilizado na manipulação do medicamento. Devido a sua farmacotécnica e a ausência de um mecanismo de ação descrito, o tratamento homeopático tem sido criticado pela sociedade científica. Tem-se utilizado métodos de análises físico-químicas, espectrométricos, Microscopia Eletrônica de Transmissão e estudo de nanopartículas na busca de possíveis mecanismos de ação homeopáticos, e através de uma revisão integrativa, são descritas aqui as principais hipóteses atualmente propostas para os mesmos. Em relação a presença do PA em altas diluições, o estudo de nanopartículas mostrou que as succussões dos medicamentos levam ao rompimento das partículas do PA, permitindo às mesmas serem observadas em altas potências. Já sobre a transmissão da informação medicamentosa ao organismo, o uso de diluições de biomarcadores permitiu demonstrar a presença de sólitons, considerados ondas estáveis, possivelmente gerados pela agitação das diluições, como candidatos da mesma. As agitações também poderiam gerar reativos de oxigênio, funcionando como sinais reguladores, fornecendo energia para reações biológicas. Também tem sido proposta a formação de grandes agregados de moléculas de água como geradores de ação biológica, baseados em alterações físico-químicas descritas nas soluções homeopáticas. Enfim, esses avanços no entendimento da Homeopatia proporcionados por técnicas mais adequadas ao seu estudo podem levar a melhor aceitação da mesma e aumentar seu uso como terapia.

I INTRODUÇÃO

I.1 Homeopatia

I.1.1 História da Homeopatia

Para Hipócrates (468 a.C. - 377 a.C.), médico grego que é considerado o pai da medicina, a doença é resultado de forças naturais e não de influência divina. Para ele as doenças deveriam ser interpretadas considerando o quadro de cada indivíduo; também considerava que a doença era a perturbação do equilíbrio que o ser humano possuía em relação ao próprio indivíduo e a natureza (CORRÊA, 1997; LOCKIE e GEDDES, 2008). Hipócrates considerava dois princípios de tratamentos diferentes: *similia similibus curantur*, que quer dizer semelhante cura semelhante, sendo a base da medicina homeopática, e o *contraria contrariis curantur*, que quer dizer contrário será curado pelo contrário, sendo esta a base da medicina alopática (LOCKIE e GEDDES, 2008; CORRÊA, 1997).

Somente no início do século XVI, com o trabalho do médico suíço Paracelsus (1493-1541), é que as doenças foram relacionadas tendo suas causas em alimentos e bebidas contaminados. Paracelsus acreditava que as substâncias venenosas causadoras de doenças poderiam curar, em pequenas doses, e que os médicos deviam levar em consideração a capacidade do corpo de se curar (LOCKIE e GEDDES, 2008).

Do século XVI ao século XIX, os conhecimentos científicos na Europa cresceram sem parar. Porém, a saúde da população em geral ia se deteriorando, pois cada vez mais pessoas se mudavam para as cidades super povoadas e sujas, e os padrões de higiene da população em geral estavam decaindo (LOCKIE e GEDDES, 2008). A clínica médica tornava-se cada vez mais violenta, com muitos médicos empregando sangrias e purgantes como métodos de cura (CORRÊA, 1997). Os tratamentos com substâncias tóxicas como arsênico, chumbo e bismuto se tornaram comuns. Foi nesse cenário que a homeopatia nasceu (LOCKIE e GEDDES, 2008).

Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755-1843), nascido na Alemanha na cidade de Meissen, é reconhecido como o fundador da Homeopatia (LOCKIE e

GEDDES, 2008). Hahnemann após o término de seus estudos em sua cidade natal, foi para Leipzig, onde iniciou o curso de medicina na Universidade de Leipzig (CORRÊA, 1997). Dois anos depois mudou-se para Viena, onde devido a suas finanças permaneceu menos de um ano. Ficou por dois anos na Transilvânia, onde conseguiu recursos para retornar aos estudos na Universidade de Erlangen obtendo lá seu diploma de médico (CORRÊA, 1997).

Durante sua prática médica Hahnemann se torna muito insatisfeito, pois conforme descrito acima, a medicina na época usava métodos iatrogênicos, ou seja métodos que causavam danos a saúde, para tratar os pacientes. Assim, ele decide abandonar a clínica, dedicando-se a traduções científicas (LOCKIE e GEDDES, 2008).

Durante a tradução da Matéria Médica de William Cullen, Hahnemann não concordou com as explicações apresentadas pelo autor sobre a ação terapêutica da quina na malária, administrando em si mesmo a substância, e observou o aparecimento de sintomas semelhantes aos da malária. Com base na sua observação, ele chegou a conclusão de que a quina era utilizada no tratamento da malária porque sua administração em pessoas saudáveis leva a sintomas semelhantes aos da doença (CORRÊA, 1997). Após, experimentou outras substâncias utilizadas como fármacos na época como a beladonna e mercúrio, sempre anotando a reação das pessoas ao medicamento, obtendo resultados semelhantes aos obtidos com a quina (CORRÊA, 1997).

O conceito de semelhante cura semelhante já tinha sido descrito por Hipócrates muitos séculos antes, sendo também usado por Paracelso (CORRÊA, 1997). Hahnemann, baseado nesses conceitos e em suas observações experimentais idealizou um novo tipo de tratamento, onde a substância trata enfermidades que possuam sintomas semelhantes aos sintomas da mesma substância administrada no homem saudável (LOCKIE e GEDDES, 2008).

I.1.2 Princípios da Homeopatia

I.1.2.1 Lei dos Semelhantes

Conforme acima, a Lei dos Semelhantes foi proposta por Hipócrates e aplicada por Hahnemann, e sua definição segundo Fontes (2013) é:

Qualquer substância capaz de provocar determinados sintomas em seres humanos sadios e sensíveis, em doses adequadas, especialmente preparadas, é capaz de curar um enfermo que apresente quadro mórbido semelhante, com exceção das lesões irreversíveis.

A lei dos semelhantes é o principal fundamento da Homeopatia, onde o tratamento pelos semelhantes pode ser dividido por uma ação primária e uma ação secundária. A ação primária consiste em após administração da droga, ocorrer um aumento transitório dos sintomas do paciente motivado pela soma dos efeitos induzidos pelo medicamento aos da patologia. Porém, com o fim do efeito farmacológico da droga, ocorre uma resposta do organismo em direção ao equilíbrio, ou seja, sinal contrário aos efeitos do medicamento, provocando assim a cura do paciente. O segundo efeito em direção a cura se denomina ação secundária (FONTES, 2013).

I.1.2.2 Experimentação no Homem Sadio

A definição da experimentação no homem sadio Segundo Fontes (2013) é:

Experimentação no homem sadio, também chamada experimentação patogénica, homeopática ou pura, é o procedimento de testar substâncias medicinais em indivíduos sadios para elucidar os sintomas que irão refletir na sua ação

onde, patogenesia são os sintomas gerados pela administração do medicamento homeopático no homem sadio (CORNILLOT, 2005; FONTES, 2013).

A experimentação na Homeopatia tem que ser feita utilizando o organismo humano sadio ao considerar a Lei dos Semelhantes (LOCKIE e GEDDES, 2008; FONTES, 2013). Os testes em animais não são utilizados, porque cada espécie tem uma reação própria a cada substância, pois as constituições são diferentes entre as espécies, além da falta de detalhamento na descrição dos sintomas. Da mesma forma, testes em indivíduos doentes não podem ser utilizados, uma vez que a descrição dos sintomas estaria comprometida (FONTES, 2013).

As drogas são testadas nas doses tóxicas, hipotóxicas e dinamizadas para que todos os sintomas possíveis possam ser registrados Para doses tóxicas se utiliza a literatura científica de envenenamento. As outras concentrações se utiliza a experimentação (FONTES, 2013). Os sintomas das drogas testadas devem ser qualificados quanto às circunstâncias de seu aparecimento, ou em outras palavras modalizadas. Como exemplo de modalização dos sintomas podemos citar a característica da dor, como lateralidade do sintoma e o ritmo (FONTES, 2013).

I.1.2.3 Doses Mínimas

Muitas substâncias potencialmente úteis na Homeopatia são tóxicas. Para evitar esses efeitos tóxicos é realizado o processo de diluição. Mais somente a diluição do medicamento causava efeitos de agravação da doença muito fortes e muitas vezes não causava efeito algum. Por isso foi criado um processo com duas etapas pelo qual se diluía o medicamento e depois se aplicava a sucussão, ou seja, agitava o medicamento vigorosamente batendo em uma superfície dura, a cada estágio da diluição, o que denominou-se dinamização (LOCKIE e GEDDES, 2008).

Os medicamentos diluídos e também dinamizados diminuíram os agravamentos e possuíam um efeito farmacológico diferente; também pareciam reagir com mais rapidez e eficiência do que as soluções mais concentradas. Embora fossem mais diluídos eram mais potentes. Por isso esses novos medicamentos foram chamados de potenciações. Utiliza se na homeopatia o termo potência para definir a diluição do medicamento (LOCKIE e GEDDES, 2008).

I.1.2.4 Medicamento único

Um dos princípios da Homeopatia é administração de apenas um medicamento que cubra a totalidade dos sintomas do paciente (LOCKIE e GEDDES, 2008), pois a utilização de um medicamento é mais racional e impede a interação entre os medicamentos (FONTES, 2013).

Apesar de ser um dos princípios da Homeopatia designados por Hahnemann (LOCKIE e GEDDES, 2008), existem Escolas Homeopáticas que diferem na abordagem da prescrição do medicamento, podendo utilizar dois ou mais

medicamentos simultaneamente em um mesmo paciente, para melhor abranger a totalidade dos sintomas apresentados (FONTES, 2013).

I.1.3 Farmacotécnica Homeopática

I.1.3.1 Escalas

As preparações homeopáticas respeitam três escalas distintas: decimal, centesimal e cinqüenta milésimal. A escala decimal se utiliza da proporção de um para dez (1:10), ou seja, uma parte do insumo ativo (IA) para nove partes do insumo inerte (II). É representada pela letra D (Decimal) ou DH (Decimal de Hering) e ainda pode ser representada por X (algarismo romano). A escala centesimal tem a proporção de um para cem (1:100), ou seja, uma parte do insumo ativo para noventa e nove partes do insumo inerte. É simbolizada por C (Centesimal) ou ainda CH (Centesimal pelo Método Hahnemanniano de Múltiplos Frascos). Ainda existe a escala cinqüenta milésimal (LM) (1:50.000) onde a escala obedecida é de uma parte do insumo ativo para 49.999 partes do insumo inerte (FONTES, 2013).

I.1.3.2 Sucussões

O processo de sucussão é realizado sempre após as diluições. Ele é realizado golpeando o frasco 100 vezes contra um material semirrígido, com um movimento contínuo e ritmado. Durante o processo de sucussão o antebraço deve possuir um ângulo de 90° graus com o anteparo semirrígido (FONTES, 2013)

I.1.3.3 Métodos de Preparação

Na Homeopatia pode-se utilizar para manipular os medicamentos o método de Hahnemann dos múltiplos frascos, o método Korsakov do frasco único, e o método do Fluxo Contínuo. A abordagem do método Hahnemanniano é necessária, pois é o método clássico desenvolvido por Hahnemann, com maior utilização na clínica (FONTES, 2013).

O método dos frascos múltiplos na escala centesimal para IAs líquidos utiliza uma parte da tintura-mãe para 99 partes de álcool conforme alcoolatura da tintura-mãe (TM), respeitando-se a regra de utilização de 1/2 a 2/3 do volume de um frasco de vidro âmbar. Então a mistura é agitada por 100 vezes (100 sucussões), dando origem a potência de 1 CH. Este procedimento é repetido até a potência de 3CH,

sempre utilizando-se a potência anterior como ponto de partida. Para as potências da 4CH em diante, proceder de forma idêntica, utilizando-se álcool 70% para potências intermediárias e álcool 30% para a potência a ser dispensada (FARMACOPEIA, 2011).

O método dos frascos múltiplos na escala decimal utiliza a mesma metodologia da centesimal, exceto que a proporção das diluições é de 1:10, e a regra de utilização da alcoolatura da tintura-mãe deve ser seguida até a 6 DH. (FARMACOPEIA, 2011).

Para IAs sólidos, a manipulação do medicamento utiliza diluições no insumo inerte lactose, seguidas pelo método da trituração até a potência 3CH e 6DH. As potências 4 CH e 7 DH são as potências de solubilização do medicamento triturado, onde utiliza-se uma parte da potência anterior triturada (3CH ou 6 DH) em 99 partes (CH) ou 9 partes (DH) de álcool a 20% v/v adicionadas em um frasco âmbar, e depois aplica-se 100 succussões. As potências seguintes são produzidas conforme descrito para IAs líquidos acima de 4CH e 7 DH. (FARMACOPEIA, 2011).

I.1.4 Os Medicamentos Homeopáticos e a Constante de Avogadro

Os medicamentos homeopáticos são constantemente diluídos e dinamizados e com a progressão do processo de potencialização chega a um ponto onde a substância ativa inicial não é mais detectada (FONTES, 2013). Para medicamentos com a escala centesimal a concentração do ativo é representada pela equação:

$$100^{-n} \text{ Molar}$$

Adaptado de Fontes, 2013.

onde n é igual ao grau de dinamização do medicamento homeopático. Quando n for igual a 12, ou seja, 12 dinamizações (diluições seguidas de succussões), a constante de Avogadro (6×10^{23} moléculas = 1 mol) é superada, e probabilisticamente não existe mais moléculas da droga inicial no medicamento homeopático. Para os medicamentos que usam a escala decimal esse limite seria o da potência de 24 DH (FONTES, 2013). Porém, existe algum tipo de “informação”, algum tipo de mecanismo desconhecido, que ao entrar em contato com organismos vivos produz um efeito farmacológico. Assim, o medicamento homeopático não age pela droga

presente nas diferentes formas farmacêuticas, mais por meio desse mecanismo que ainda é desconhecido (FONTES, 2013).

I.2 Definições e Métodos Físico-Químicos

I.2.1 Nanopartícula

A nanopartícula é um corpo tendo uma dimensão da ordem de 1 nm a 100 nm. Possuem propriedades que as diferenciam do material de origem, pois apresentam uma grande área superficial em comparação com o seu material de origem, onde essa característica vem da pequena divisão do material. Por esse motivo as suas propriedades químicas e físicas como propriedades mecânicas, ópticas e magnéticas são diferentes dos materiais de origem (QUINA, 2004).

I.2.1.1 Métodos para Análises de Nanopartículas

I.2.1.1.1 Plasma Acoplado Indutivamente à Espectrofotometria de Emissão Atômica

O Plasma Acoplado Indutivamente à Espectrofotometria de Emissão Atômica (ICP-AES) é uma técnica utilizada para a determinação de metais de forma quantitativa. O ICP-AES pode ser utilizado para pesquisa quantitativa de metais em uma grande variedade de amostras, tais como solos, rochas sedimentares e águas (MURRAY et al, 2000).

O ICP-AES utiliza a emissão espectrofotométrica, onde os elétrons da amostra quando são atingidos por um feixe de luz são excitados e emitem a luz em um comprimento de onda característico de cada substância. A luz refletida pelas amostras que passam através do plasma é filtrada e separada por região do espectro. Cada região do espectro está associada a uma transição eletrônica pertencente a uma substância, e as intensidades luminosas são medidas. Uma vez que é proporcional a concentração dos elementos em estudo, a quantificação é possível graças à comparação com um padrão de referência (MURRAY et al, 2000).

I.2.1.1.2 Microscopia Eletrônica de Transmissão

A Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) tem uma boa utilidade quando se deseja obter imagens diretas de nanopartículas (CHIKRAMANE et al,

2010). Um microscópio eletrônico de transmissão consiste de uma fonte emissora de elétrons e um conjunto de lentes eletromagnéticas. No MET, uma amostra é irradiada com um feixe de elétrons de corrente uniforme. Após, as lentes eletromagnéticas captam o feixe de elétrons resultando em uma imagem. A imagem observada é a projeção de uma determinada espessura do material, havendo diferença com relação ao observado em uma superfície. Há uma projeção de linhas, áreas e volumes de interesse, podendo ocorrer superposição. O contraste nas imagens formadas em MET tem diversas origens, tais como diferença de espessura, diferença de densidade ou de coeficiente de absorção de elétrons (contraste de massa) (KESTENBACH e BOTTA FILHO, 1994).

1.2.2 Sóliton

As ondas podem ser classificadas enquanto a sua natureza das seguintes formas: a onda mecânica é a onda que só se propaga em meios materiais, de forma a vibrar os pontos desse meio. A onda eletromagnética pode se propagar tanto no vácuo quanto em certos meios materiais, sem vibrar os pontos do meio. Por exemplo, a luz ou as ondas de rádio e TV que se propagam no vácuo, ar e água. As ondas transportam energia, mas não transportam matéria (NICOLAU e TOLEDO, 2002).

Os sólitons são ondas que possuem propriedades específicas, podendo existir tanto em sistemas químicos como matemáticos, físicos e biológicos. Entre essas propriedades, e talvez a mais significativa, é a que o sóliton não sofre dispersão em relação ao tempo, ou seja, ele é uma onda que se mantém constante, não sofrendo variação de formato em relação ao tempo (CENTRO, s.d.). A amplitude dos sólitons está diretamente relacionada à sua velocidade, pois: $\text{Amplitude} \cong \text{Velocidade}$. Logo um sóliton que possui uma velocidade alta também vai possuir uma alta amplitude, comparado a um sóliton lento que vai possuir uma pequena amplitude (CENTRO, s.d.).

Na física observa-se sólitons em líquidos, sistemas ópticos, plasmas, redes cristalinas, cadeias atômicas e macromoléculas. Fora da física existem teorias que consideram os sólitons responsáveis pela transferência de informação em sistemas biológicos e químicos (CENTRO, s.d.).

I.2.3 Epitaxia

O termo epitaxia se refere ao crescimento ordenado de um material cristalino, camada a camada, sobre algum substrato cristalino. É relacionada a um tipo de interface entre um substrato e um filme fino que é depositado sobre a superfície desse substrato (MARTINI, 2006).

No processo de epitaxia o crescimento do filme cristalino ocorre pela adsorção de partículas no substrato. O processo de epitaxia pode ser utilizado para a formação de nanoestruturas. Todo o processo é dependente de variáveis como temperatura e pressão (vácuo) (PONTIFÍCIA, s.d.).

Quando o filme depositado sobre o substrato cristalino é do mesmo material, o processo é conhecido como homoepitaxia. Se o substrato e depósito forem de substâncias diferentes, temos o caso da heteroepitaxia (PONTIFÍCIA, s.d.).

I.2.4 Propriedades da Água

A estrutura molecular da água é composta por um átomo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio, onde o oxigênio se liga a cada um dos átomos de hidrogênio por uma ligação covalente. A água é uma molécula que possui polaridade, onde o oxigênio por possuir pares de elétrons livres e uma maior eletronegatividade em relação aos hidrogênios possui uma carga parcial negativa, e os átomos de hidrogênio possuem uma carga parcial positiva (GOMES e CLAVICO, 2005).

A atração entre as cargas parciais negativas e positivas de diferentes moléculas de água pode levar a formação de uma ligação de hidrogênio, que é formada entre um oxigênio de uma molécula de água e o hidrogênio de outra molécula de água. Muitas moléculas orgânicas são solúveis em água por fazerem ligações de hidrogênio com a água através de grupamentos hidrofílicos, por exemplo, o etanol, que se liga a água através de ligações de hidrogênio entre a sua hidroxila e as moléculas de água (GOMES e CLAVICO, 2005).

I.2.4.1 Clusters

Fontes (2013) interpretando vários artigos informa que o processo farmacotécnico homeopático impõe alterações ao solvente, água, do medicamento. Tais alterações são nas ligações de hidrogênio entre as moléculas de água. A

ligação entre as moléculas de água sofre reorganização pela adição do ativo ao solvente e a posterior sucussão. Essa reorganização forma agregados de moléculas de água, ou clusters, se aproximando da forma de cristais (FONTES, 2013).

I.2.5 Oxigênio Reativo

Oxigênio reativo ou oxigênio singleto é o estado eletronicamente excitado do oxigênio gerado por acréscimo de energia. O oxigênio reativo possui um poder de oxidação maior do que o oxigênio em seu estado fundamental. O oxigênio reativo pode reagir com muitas moléculas biológicas, entre essas moléculas pode-se destacar a oxidação dos lipídios de membrana, oxidação de aminoácidos, oxidação de ácidos nucléicos e oxidação de carboidratos (RONSEIN et al, 2006).

II JUSTIFICATIVA

A Homeopatia tem seu estatuto de ciência continuamente contestado por utilizar em sua clínica medicamentos de diluições acima do número de Avogadro. Essas soluções ultradiluídas têm efeitos biológicos que ainda precisam ser explicados. Para isso diversos estudos referentes a área de química e física são desenhados, tentando-se chegar a um possível mecanismo de ação das altas diluições homeopáticas. Para unir e avaliar as diferentes hipóteses e as evidências que levaram a elas foi feito esta revisão integrativa.

III OBJETIVO

III.1 Objetivo Geral

Realizar revisão integrativa sobre as diferentes hipóteses para o mecanismo de ação das altas diluições homeopáticas.

III.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever as diferentes hipóteses para mecanismo de ação do medicamento homeopático.
2. Analisar as evidências expostas pelos autores para os possíveis mecanismos de ação do medicamento homeopático.

IV METODOLOGIA

IV.1 Revisão Integrativa

A revisão integrativa fornece uma informação geral sobre o tema em questão, onde a pesquisa se utiliza do conhecimento já existente que é fornecido por pesquisas, estudos experimentais e não experimentais sobre o tema, gerando conhecimento devido à síntese das informações apresentadas por estudos anteriores (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011). A definição de revisão integrativa está disponível na Figura 1.

Tipo de Revisão e Exemplar	Definição	Propósito	Escopo	Amostra	Análise
Revisão Integrativa (REDEKER, 2000)	Um sumário da literatura, num conceito específico ou numa área de conteúdo, em que a pesquisa é sumariada (resumida), analisada, e as conclusões totais são extraídas	Revisar métodos, teorias, e/ou estudos empíricos sobre um tópico particular	Limitada ou ampla	Pesquisa quantitativa ou qualitativa; literatura teórica; literatura metodológica	Narrativa

Figura 1: Revisão integrativa

Fonte: BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011.

A pesquisa integrativa se utiliza de uma sistemática que incluem seis etapas, sendo elas definidas como: 1ª etapa, a identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; 2ª etapa, o estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; 3ª etapa, a identificação dos estudos selecionados; 4ª etapa, categorização dos estudos selecionados; 5ª etapa, a análise e interpretação dos resultados; 6ª etapa, a apresentação da revisão ou síntese do conhecimento (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

IV.1.1 Etapas Executadas da Revisão Integrativa

1ª etapa: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa

A questão da pesquisa para ser elaborada a revisão integrativa foi: Quais são as diferentes hipóteses de mecanismo de ação para os medicamentos homeopáticos?

As palavras chaves utilizadas foram:

homeopathy-nanoparticule

homeopathy-memory of water

homeopathy-nanomedicine

Foram utilizados as seguintes bases de dados:

PUBMED-NCBI, disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>, pois ela permite a busca nas principais fontes bibliográficas internacionais. Foi utilizado o filtro para textos completos e também o filtro para textos que possuam o resumo do conteúdo. Acessado em 18/08/2013.

Jornal da Alta Diluição, disponível em:

<<http://www.feg.unesp.br/~ojs/index.php/ijhdr/index>>, Periódico Nacional especializado nas pesquisas em alta diluição. Acessado em: 15/08/2013.

2ª etapa: estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Artigos publicados na íntegra e artigos publicados em inglês
- Artigos com ano de publicação entre 2003 e 2013.

Os critérios de exclusão foram:

- Artigos sem elementos relevantes ao escopo do estudo, ou seja, artigos que não possuíam dados experimentais ou teorias sobre o mecanismo de ação dos medicamentos homeopáticos
- Artigos que não se obteve acesso.

3ª etapa: identificação dos estudos selecionados.

Elaboração de um quadro (Quadro 1) com os estudos pré-selecionados para a revisão integrativa.

4ª etapa: categorização dos estudos selecionados.

Foi elaborado um quadro (Quadro 2), contendo o tipo de metodologia do estudo e as hipóteses que os autores defendem, facilitando assim a categorização deles.

5ª etapa: análise e interpretação dos resultados

A partir da categorização dos estudos por hipóteses foi elaborado um gráfico que mostra em números o número de autores que defendem cada hipótese.

6ª etapa: apresentação da revisão ou síntese do conhecimento.

A síntese do conhecimento está exposta nos resultados.

V RESULTADOS

V.1 Resultados da Revisão Integrativa.

As palavras chaves “homeopathy-nanoparticule” foram pesquisadas na base de dados PUBMED-NCBI obtendo como resultado 24 artigos. As mesmas palavras chaves foram pesquisadas no Jornal da Alta Diluição não obtendo resultado.

As palavras chaves “homeopathy-memory of water” foram pesquisadas na base de dados PUBMED-NCBI obtendo como resultado 13 artigos. As mesmas palavras chaves foram pesquisadas no Jornal da Alta Diluição não obtendo resultado.

As palavras chaves “ homeopathy-nanomedicine” foram pesquisadas na base de dados PUBMED-NCBI não obtendo resultados. As mesmas palavras chaves foram pesquisadas no Jornal da Alta Diluição obtendo-se como resultado 1 artigo.

A tabela 1 apresenta os estudos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Tabela 1: Estudos pré-selecionados.

Título do Artigo de Referência / Autor	Ano de Publicação	Fonte da publicação
---	--------------------------	----------------------------

<p>A model for homeopathic remedy effects: low dose nanoparticles, allostatic cross adaptation, and time-dependent sensitization in a complex adaptive system. / Iris R Bell e Mary Koithan.</p>	<p>2012</p>	<p>Complementary and Alternative Medicine.</p>
<p>Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: A nanoparticulate perspective. / Prashant Satish Chikramane, Akkihebbal K. Suresh, Jayesh Ramesh Bellare e Shantaram Govind Kane.</p>	<p>2010</p>	<p>Homeopathy.</p>
<p>Testing the nanoparticle-allostatic cross-adaptation-sensitization model for homeopathic remedy effects / Iris R Bell, Mary Koithan e Audrey J Brooks.</p>	<p>2013</p>	<p>Homeopathy.</p>
<p>Homeopathy emerging as nanomedicine./ Upadhyay R. P. e Nayak C.</p>	<p>2011</p>	<p>International Journal of High Dilution Research.</p>
<p>A new approach to the memory of water. / AV Tschulakow, Y Yan e W Klimek</p>	<p>2005</p>	<p>Homeopathy.</p>

The 'Memory of Water': an almost deciphered enigma. Dissipative structures in extremely dilute aqueous solutions. / V Elia, E Napoli e R Germano	2007	Homeopathy.
The Memory of Water: an overview. / Martin F Chaplin	2007	Homeopathy.
Can water possibly have a memory? A sceptical view. / José Teixeira.	2007	Homeopathy.
The possible role of active oxygen in the Memory of Water. / Vladimir L Voeikov	2007	Homeopathy.

Fonte: Base de dados Jornal da Alta Diluição, Base de Dados PUBMED-NCBI.

A tabela 2 apresenta a categorização dos estudos em relação as hipóteses de mecanismo de ação para os medicamentos homeopáticos defendidas por cada autor.

Tabela 2: Categorização dos estudos selecionados

Título do Artigo de Referência	Tipo de Estudo	Hipótese Defendida pelo Autor.
---------------------------------------	-----------------------	---------------------------------------

<p>A model for homeopathic remedy effects: low dose nanoparticles, allostatic cross adaptation, and time-dependent sensitization in a complex adaptive system.</p>	<p>Revisão narrativa</p>	<p>Nanopartículas do material de origem.</p>
<p>Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: A nanoparticulate perspective.</p>	<p>Experimental</p>	<p>Nanopartículas dos materiais de origem.</p>
<p>Testing the nanoparticle-allostatic cross-adaptation-sensitization model for homeopathic remedy effects.</p>	<p>Revisão narrativa</p>	<p>Nanopartículas dos materiais de origem.</p>
<p>Homeopathy emerging as nanomedicine.</p>	<p>Experimental</p>	<p>Nanopartículas de sílica.</p>
<p>A new approach to the memory of water.</p>	<p>Experimental</p>	<p>Hipótese de sólitons.</p>

The 'Memory of Water': an almost deciphered enigma. Dissipative structures in extremely dilute aqueous solutions.	Experimental	Hipótese de estruturas de água.
The Memory of Water: an overview	Revisão narrativa	Hipótese de estruturas de água.
Can water possibly have a memory? A sceptical view.	Revisão narrativa	Hipótese de estruturas de água.
The possible role of active oxygen in the Memory of Water.	Revisão narrativa	Hipótese do oxigênio reativo.

Fonte: Base de dados Jornal da alta diluição, Base de dados PUBMED-NCBI.

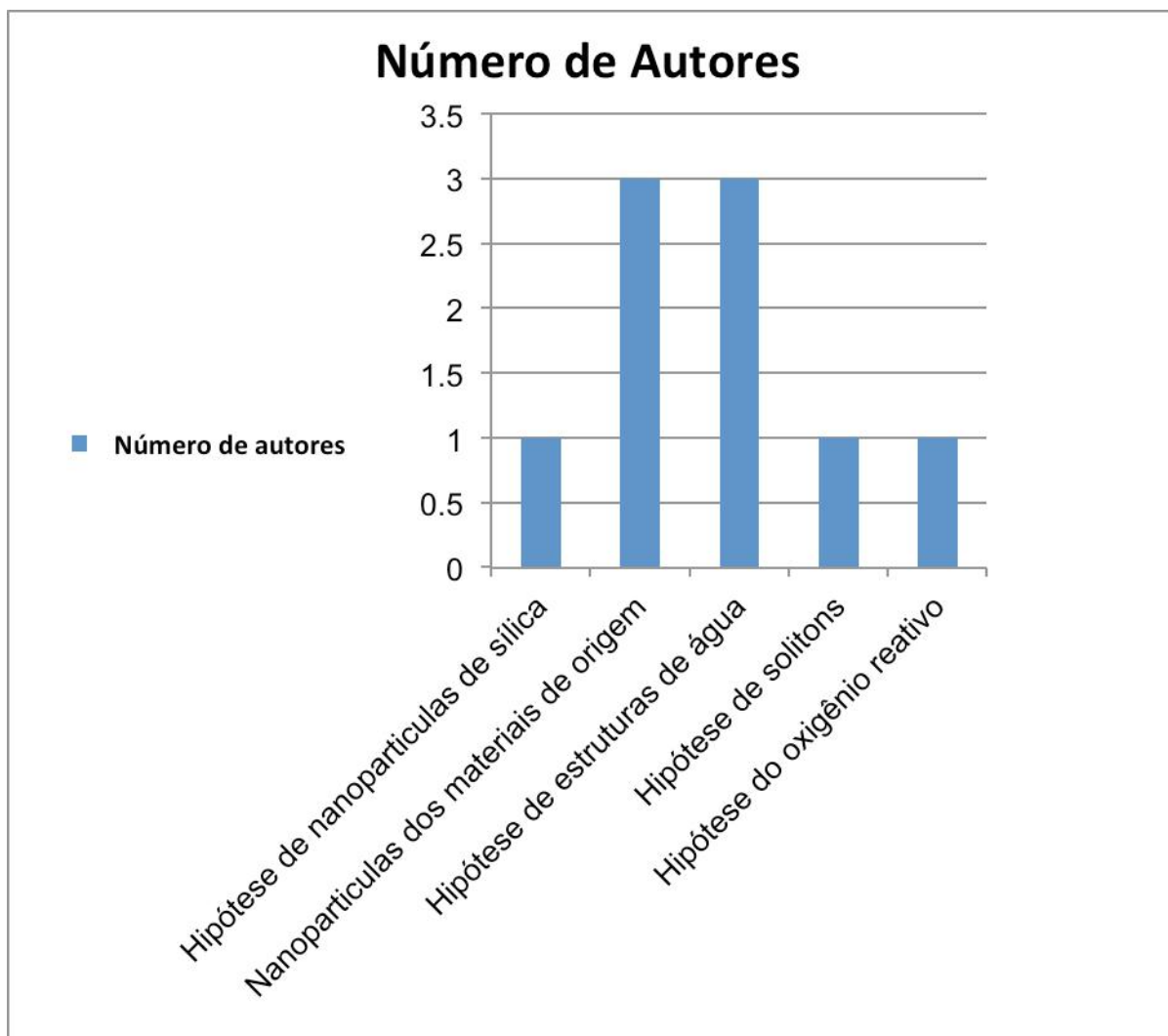


Figura 2: Representa o número de autores por hipótese defendida.

Fonte: Base de dados Jornal da Alta Diluição, Base de dados PUBMED-NCBI.

A Figura 2 demonstra o número de autores que defendem cada hipótese. Como pode se ver, uma variedade de teorias tem sido proposta para justificar os efeitos dos medicamentos homeopáticos. Porém, as hipóteses de mecanismos que envolvem as nanopartículas de materiais de origem e estruturas de água possuem mais autores adeptos.

V.2 Síntese do conhecimento: hipóteses de mecanismo de ação dos medicamentos homeopáticos.

V.2.2 Agregados de Água

Chaplin (2007) interpretando vários artigos científicos apresenta a hipótese da formação de clusters, ou conglomerados, no medicamento homeopático. Partindo do efeito da diluição em algumas moléculas, descobriu-se que algumas moléculas podem formar agregados maiores ao serem diluídas, em vez dos agregados menores termodinamicamente esperados baseados na segunda lei da termodinâmica. Em soluções mais concentradas os conglomerados se dissolvem normalmente, mas quando ocorre a diluição, os conglomerados estabilizam outros conglomerados por convalescência, formando grandes conglomerados que podem ser biologicamente ativos (CHAPLIN, 2007) .

O conceito de conglomerados de água deve ser expandido para as preparações etanólicas aquosas, pois os medicamentos homeopáticos geralmente são soluções contendo a mistura de álcool e água. A adição do etanol à água acrescenta uma maior complexidade, e essas soluções de água-etanol possuem ligações de hidrogênio quem têm uma duração maior do que na água pura (CHAPLIN, 2007).

Apesar das moléculas individuais de água não poderem reter qualquer memória do passado da ligação de hidrogênio para períodos de mais do que uma fração de segundo, o comportamento dos conglomerados de água pode ser totalmente diferente. Os conglomerados de água são entidades provadas, e seu tamanho e duração dependem do ambiente químico. A água líquida é composta por uma mistura de tais grupos formados (conglomerados), mudando e desaparecendo (CHAPLIN, 2007).

A vida útil de um determinado conglomerado contendo moléculas específicas de água não será muito maior do que a vida de ligações de hidrogênio individuais, ou seja, nanossegundos; mas os conglomerados podem continuar para sempre, embora com constantes variações de suas moléculas de água constituintes (CHAPLIN, 2007).

Teixeira, 2007, emite uma opinião diferente em relação aos aglomerados de água quando comparado a hipótese de Martin F. Chaplin. Teixeira afirma que na água líquida pura não podem existir aglomerados de água, pois a mais longa vida de qualquer estrutura observada no estado líquido da água é da ordem de um

picosegundo. Por isso qualquer interpretação para a “memória” em água pura deve ser excluída.

Elia, Napoli e Germano (2007) utilizam técnicas de físico-química, calorimetria de fluxo, condutimetria, PHmetria e potencial de eletrodos para estudar a água utilizada nos medicamentos homeopáticos. Foi encontrado um aumento da condutividade específica das diluições homeopáticas, diluição seguida de sucussão, quando comparada a uma solução aquosa com as mesmas impurezas, com origem no vidro, contidas no medicamento homeopático. Também ocorreu um aumento do calor das diluições homeopáticas quando misturadas com soluções alcalinas comparadas com uma solução aquosa com impurezas semelhantes ao medicamento homeopático. Esses resultados foram simultâneos. Além disso, quando se adiciona a variável tempo, ocorre um aumento dos dois parâmetros comentados anteriormente. Essas variações ocorrem devido à formação de clusters no medicamento homeopático. Os autores estabeleceram que conforme o tempo aumenta, aumenta a concentração de clusters e conseqüentemente aumenta a condutividade e o calor de mistura com soluções alcalinas no medicamento homeopático (ELIA; NAPOLI; GERMANO, 2007).

Elia, Napoli e Germano (2007) afirmam que conglomerados de água podem estar presentes na solução homeopática, estabilizados por ligações de hidrogênio, onde as moléculas de água ganham um íon hidrogênio positivo em uma extremidade do aglomerado e liberam instantaneamente outro íon hidrogênio positivo na outra extremidade do aglomerado de água. A velocidade do gradiente de potencial elétrico é muito aumentada em comparação com íons que não se encontram em agregados de água. Ainda estabelece a correlação onde o maior número de aglomerados de água e suas dimensões vai ser proporcional ao aumento do valor da condutividade e aumento da medição térmica após administração de hidróxido de sódio 0,01M na solução (Figura 3) (ELIA; NAPOLI; GERMANO, 2007).

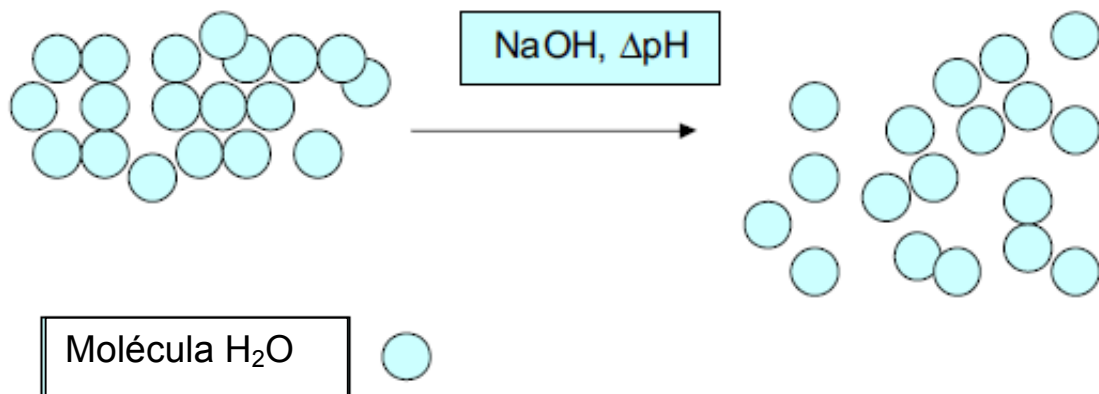


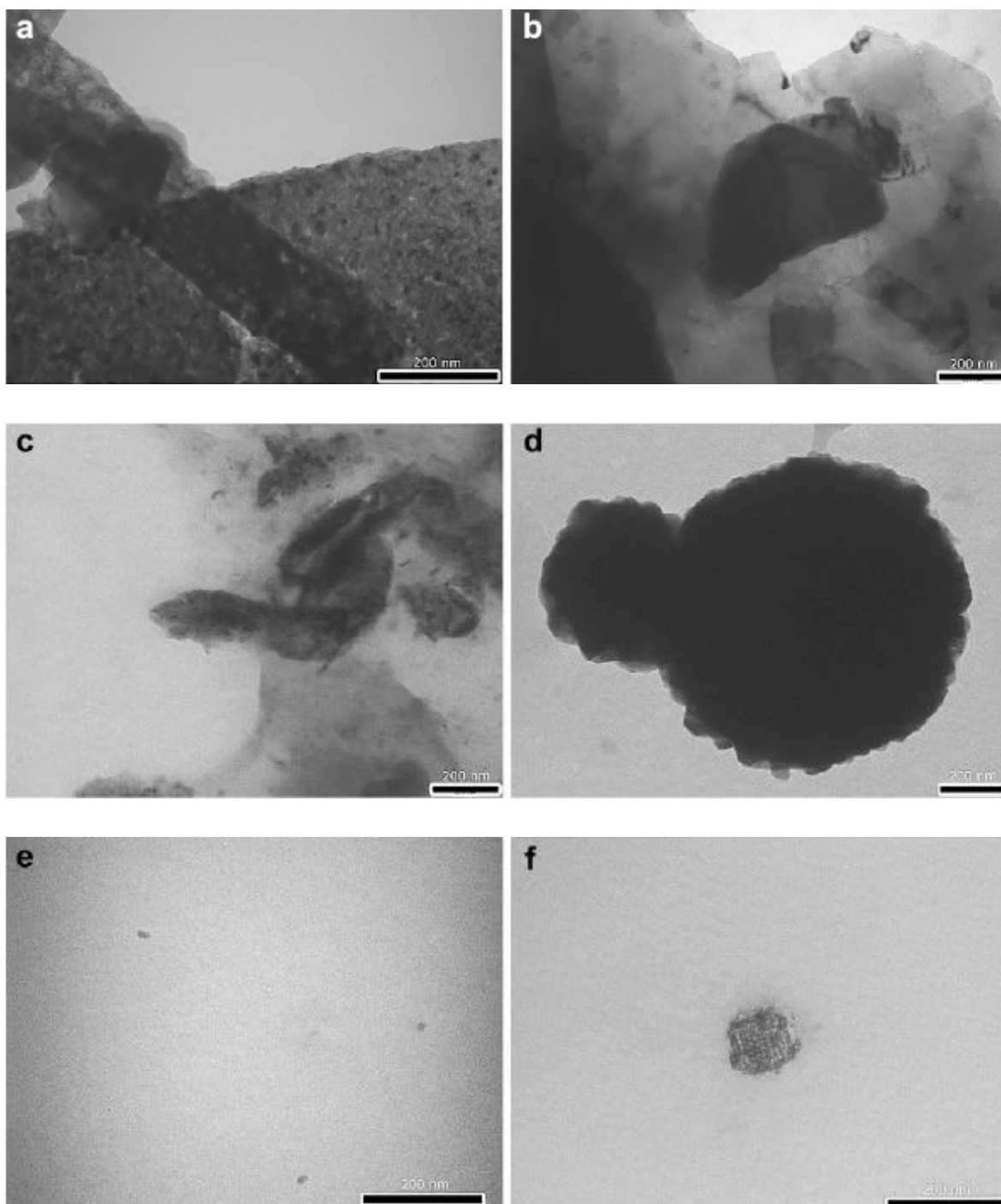
Figura 3: Representação esquemática do fenômeno molecular dos agregados de moléculas de água. O procedimento experimental feito por V. Elia et al é constituído por uma mistura homeopática de diluição, que supõe ser mais rica em aglomerados moleculares de água do que a água pura como solvente, com adição de uma solução alcalina. A variação do pH parece refletir na quebra de ligações de hidrogênio entre os aglomerados de água. A quebra das ligações de hidrogênio pela adição da solução alcalina é um processo exotérmico com liberação de calor. Adaptado de ELIA; NAPOLI; GERMANO, 2007.

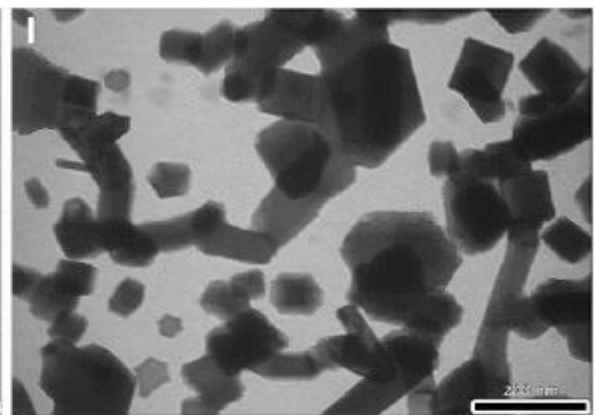
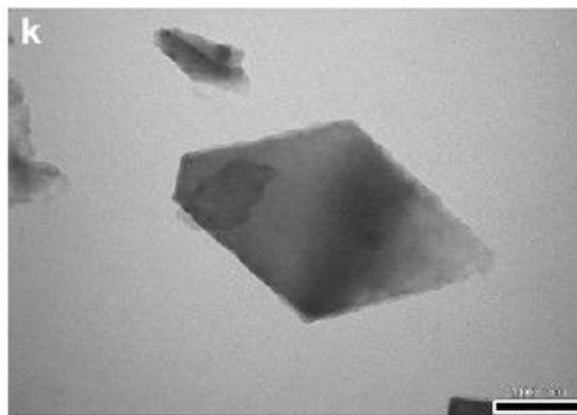
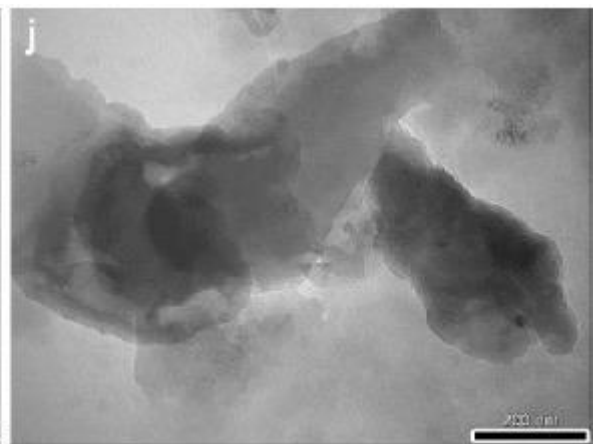
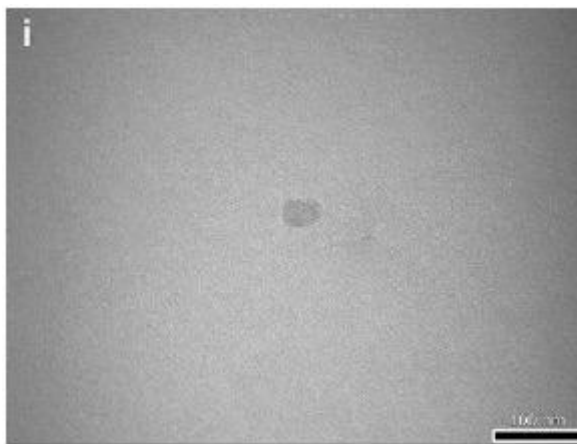
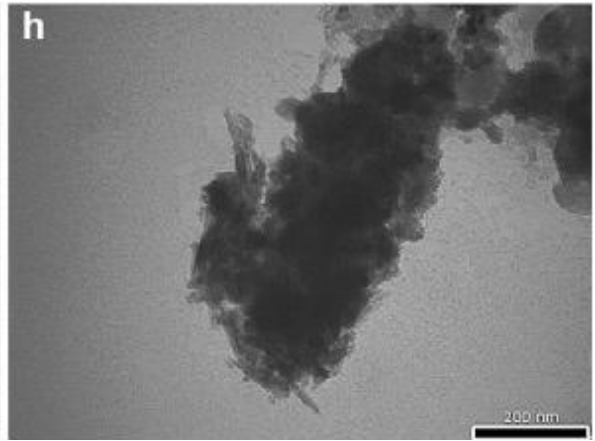
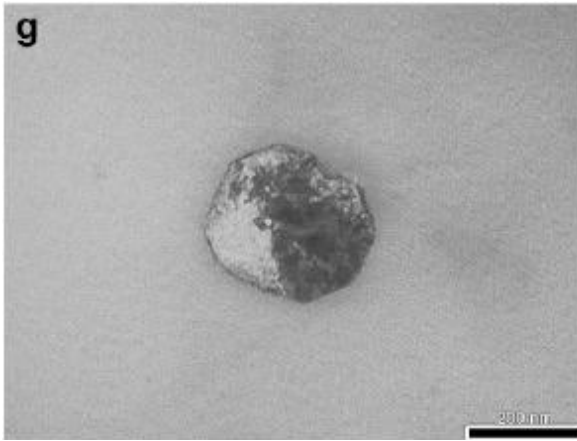
Tais aglomerados de água podem adquirir um formato próximo do soluto utilizado antes da diluição. Esse formato adquirido é o que seria responsável pela “memória ” dos aglomerados de água (ELIA; NAPOLI; GERMANO, 2007). Para Chaplin (2007) os agregados de água podem possuir efeito biológico, mais os medicamentos homeopáticos também possuem outras propriedades que podem levar a um efeito biológico, como as nanopartículas consideradas impurezas.

V.2.2 Nanopartículas dos Materiais de Origem

Chikramane et al (2010) testam a presença de nanopartículas dos materiais de origem em medicamentos homeopáticos com diluições extremas de 6CH, 30CH e 200CH. Os seis medicamentos utilizados eram à base de metais: ouro (Aurum metallicum), cobre (Cuprum metallicum), estanho (Stannum metallicum), zinco (Zincum metallicum), prata (Argentum metallicum) e platina (Platinum metallicum). As amostras foram obtidas de dois fabricantes diferentes: SBL e WSI, ambos com origem na Índia.

As características das nanopartículas foram obtidas por um microscópio eletrônico de transmissão (MET) e a confirmação da composição do elemento foi feita por um sistema de difração de elétrons. Os seguintes medicamentos foram analisados por MET nas potências de 30CH e 200CH: Zincum metallicum, Aurum metallicum Stannum metallicum e Cuprum metallicum (CHIKRAMANE et al, 2010). A presença de nanopartículas foi observada, e é demonstrada claramente nas micrografias abaixo:





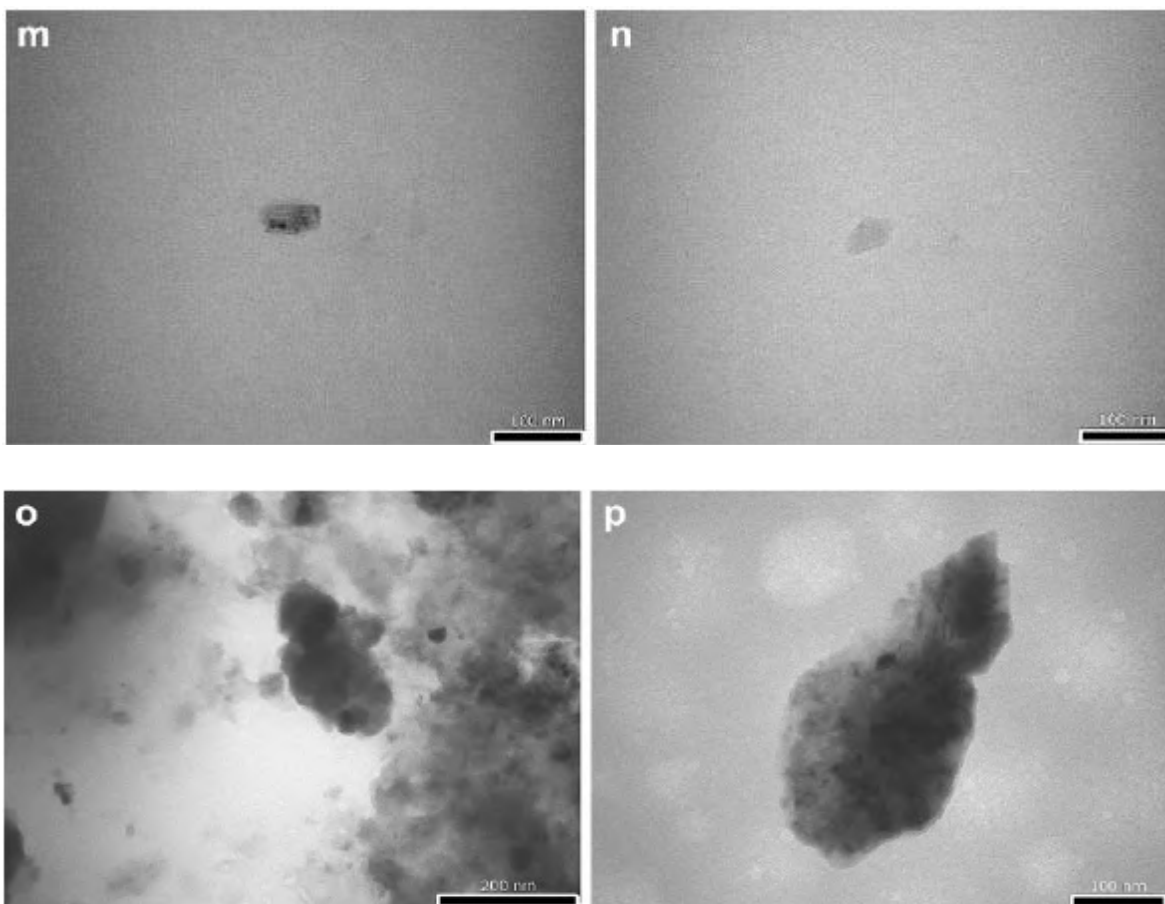


Figura 4: Micrografias de Nanopartículas presentes nos medicamentos homeopáticos. Imagens de nanopartículas obtidas por MET: (A) Zincum metallicum 30CH (SBL, escala 200 nm); (B) Zincum metallicum 200CH (SBL, escala 200 nm); (C) Zincum metallicum 30CH (WSI, escala 200 nm); (D) Zincum metallicum 200CH (WSI, escala 200 nm); (E) Aurum metallicum 30CH (SBL, escala 200 nm); (F) Aurum metallicum 200CH(SBL, escala 200 nm); (G) Aurum metallicum 30CH (WSI, escala 200 nm); (H) Aurum metallicum 200CH (WSI, escala 200 nm); (I) Stannum metallicum 30CH (SBL, escala 100 nm); (J) Stannum metallicum 200CH (SBL, escala 200 nm); (K) Stannum metallicum 30CH (WSI, escala 100 nm); (L) Stannum metallicum 200CH (WSI, escala 200 nm); (M) Cuprum metallicum 30CH (SBL, escala 100 nm); (N) Cuprum metallicum 200CH (SBL, escala 100 nm); (O) Cuprum metallicum 30CH (WSI, escala 200 nm); (P) Cuprum metallicum 200CH (WSI, escala 100 nm). Onde SBL e WSI são os fabricantes de origem das amostras. Adaptado de Chikramane et al, 2010.

As partículas identificadas por MET foram analisadas pela difração de elétrons para a confirmação do material de partida. As análises das amostras feitas

pela difração de elétrons apresentaram resultados consistentes com o padrão dos metais contidos inicialmente nos medicamentos homeopáticos (CHIKRAMANE et al, 2010).

Esses resultados obtidos (CHIKRAMANE et al, 2010) vão de acordo com uma das possibilidades propostas por Bell e Koithan (2012), onde os medicamentos homeopáticos que utilizam matérias primas insolúveis geram nanopartículas e nanocristais após o processo farmacotécnico (BELL e KOITHAN, 2012).

Ainda em Chikramane et al (2010) os autores quantificaram a quantidade de nanopartículas dos materiais de partida, utilizando a técnica de espectroscopia de emissão atômica por plasma, obtendo assim as concentrações dos metais nos medicamentos homeopáticos. As concentrações medidas, na ordem de picogramas por mililitros, estão representadas nas tabelas a seguir.

Tabela 3: Concentrações do metal ouro nos medicamentos homeopáticos

Diluição Homeopática	Fabricante SBL, amostra 1	Fabricante SBL, amostra 2	Fabricante SBL, amostra 3	Fabricante WSI, amostra1	Fabricante WSI, amostra 2
90% v/v etanol	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.
Aurum metallicum 6CH	81,4 pg/mL	76,4 pg/mL	Abaixo do L.D	Amostra não obtida	Amostra não obtida
Aurum metallicum 30CH	64,8 pg/mL	Abaixo do L.D.	58,2 pg/mL	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.
Aurum metallicum 200CH	Abaixo do L.D.	104,6pg/mL	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.

Fonte: Chikramane et al, 2010. L.D. = limite de detecção

Tabela 4: Concentrações do metal cobre nos medicamentos homeopáticos.

Diluição	Fabricante	Fabricante	Fabricante	Fabricante	Fabricante
-----------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Homeopática	SBL, amostra 1	SBL, amostra 2	SBL, amostra 3	WSI, amostra1	WSI, amostra 2
90% v/v etanol	153,4pg/mL	245,0pg/mL	149,0 pg/mL	245,0pg/mL	149,0pg/mL
Cuprum metallicum 6CH	1199,0 pg/mL	995,2 pg/mL	1355,6 pg/mL	893,4 pg/mL	370,8 pg/mL
Cuprum metallicum 30CH	730,2 pg/mL	703,2 pg/mL	1383,4 pg/mL	38,6 pg/mL	Abaixo do L.D.
Cuprum metallicum 200CH	485,4 pg/mL	432,2 pg/mL	2680,2 pg/mL	Abaixo do L.D	Abaixo do L.D

Fonte: Chikramane et al, 2010. L.D. = limite de detecção

Tabela 5: Concentrações do metal estanho nos medicamentos homeopáticos

Diluição Homeopática	Fabricante SBL, amostra 1	Fabricante SBL, amostra 2	Fabricante SBL, amostra 3	Fabricante WSI, amostra1	Fabricante WSI, amostra 2
90% v/v etanol	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.
Stannum metallicum 6CH	569,4 pg/mL	409,2 pg/mL	195,8 pg/mL	180,8 pg/mL	153,0 pg/mL
Stannum metallicum 30CH	901,6 pg/mL	889,6 pg/mL	145,6 pg/mL	93,8 pg/mL	76,4 pg/mL
Stannum metallicum 200CH	877,8 pg/mL	1055,8 pg/mL	63,8 pg/mL	20,8 pg/mL	73,0 pg/mL

Fonte: Chikramane et al, 2010. L.D. = limite de detecção

Tabela 6: Concentrações do metal zinco nos medicamentos homeopáticos

Diluição Homeopática	Fabricante SBL, amostra 1	Fabricante SBL, amostra 2	Fabricante SBL, amostra 3	Fabricante WSI, amostra1	Fabricante WSI, amostra 2
90% v/v etanol	208,2 pg/mL	210,2 pg/mL	199,0 pg/mL	208,2 pg/mL	210,2 pg/mL
Zincum metallicum 6CH	380,0 pg/mL	366,0 pg/mL	1002,8 pg/mL	1432,6 pg/mL	3989,6 pg/mL
Zincum metallicum 30CH	655,2 pg/mL	165,4 pg/mL	1224,0 pg/mL	3068,6 pg/mL	1377,6 pg/mL
Zincum metallicum 200CH	357,8 pg/mL	191,2 pg/mL	2743,6 pg/mL	2230,2 pg/mL	2322,8 pg/mL

Fonte: Chikramane et al, 2010. L.D. = limite de detecção

Tabela 7: Concentrações do metal prata nos medicamentos homeopáticos

Diluição Homeopática	Fabricante SBL, amostra 1	Fabricante SBL, amostra 2	Fabricante SBL, amostra 3	Fabricante WSI, amostra1	Fabricante WSI, amostra 2
90% v/v etanol	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.
Argentum metallicum 6CH	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	30,6 pg/mL	Amostra não obtida	Amostra não obtida
Argentum metallicum 30CH	Abaixo do L.D.	116,0 pg/mL	Abaixo do L.D.	Amostra não obtida	Amostra não obtida
Argentum metallicum 200CH	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Amostra não obtida	Amostra não obtida

Fonte: Chikramane et al, 2010. L.D. = limite de detecção

Tabela 8: Concentrações do metal platina nos medicamentos homeopáticos

Diluição Homeopática	fabricante SBL, amostra 1	fabricante SBL, amostra 2	fabricante SBL, amostra 3	fabricante WSI, amostra1	Fabricante WSI, amostra 2
90% v/v etanol	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.	Abaixo do L.D.
Platinum metallicum 6CH	220,6 pg/mL	Amostra não obtida	Amostra não obtida	Amostra não obtida	Amostra não obtida
Platinum metallicum 30CH	41,0 pg/mL	Amostra não obtida	Amostra não obtida	Amostra não obtida	Amostra não obtida
Platinum metallicum 200CH	213,6 pg/mL	Amostra não obtida	Amostra não obtida	Amostra não obtida	Amostra não obtida

Fonte: Chikramane et al, 2010. L.D. = limite de detecção

Com esses resultados obtidos em Chikramane et al , 2010, o autor propôs que os materiais de partida são retidos nos medicamentos homeopáticos de alta potência na forma de nanopartícula dos metais de partida .

As sucussões manuais feitas no processo de manipulação do medicamento homeopático podem introduzir turbulência intensa, colisões entre partículas, e as forças de cisalhamento nas soluções podendo ocasionar o rompimento das partículas em partículas cada vez menores do princípio ativo fonte do medicamento, gerando nanopartículas desses materiais (BELL e KOITHAN, 2012).

V.2.3 Nanopartículas de Silício

Upadhyay e Nayak, 2011 utilizaram medicamentos obtidos de três plantas: Colchicum, Pulsatilla e Belladonna para análise de nanopartículas nos medicamentos homeopáticos. Os medicamentos foram produzidos pelos autores, utilizando a escala Hanemanniana de 1 / 100, com tinturas-mãe obtidas do fabricante Schwabe. Os medicamentos foram preparados até a potência de 15 CH, onde seria improvável a presença de material de partida (UPADHY e NAYAK, 2011).

As amostras foram submetidas a duas análises: uma de um microscópio eletrônico de varredura e outra para elementos traço de silício. Na análise de teor de silício, os autores detectaram um maior teor de nanopartículas de sílica nos medicamentos homeopáticos analisados em relação ao controle. Isso ocorre devido a lixiviação do silício do vidro do medicamento durante as sucussões realizadas na potenciação (UPADHY e NAYAK, 2011).

A hipótese de que as nanopartículas de sílica podem adquirir a informação estrutural das substâncias de partida durante o processo de potenciação é também proposta, onde essas partículas de sílica poderiam fornecer essa informação ao estimular o sistema imune (UPADHY e NAYAK, 2011).

V.2.4 A Hipótese de Sólitos

Em uma nova abordagem para a memória da água foi utilizado um ensaio com dinoflagelados (que são protozoários marinhos que possuem bioluminescência, e por isso são utilizados como biomarcadores) para tentar provar a hipótese que as soluções diluídas e sucussionadas podem adquirir uma memória da substância original. Para isso, foi medida a emissão de fótons emitidos por dinoflagelados em duas soluções de água com meio de cultura; uma sucussionada e outra não. Os resultados obtidos foram que existe uma diferença da emissão de fótons dos biomarcadores no meio sucussionado comparado com o meio não sucussionado. A explicação proposta é que os sólitos, que são ondas estáveis provocadas pela agitação mecânica, seriam criados pela sucussão, e poderiam funcionar como portadores da informação da substância, levando a um efeito biológico. Porém, os autores admitem que o experimento não comprova a hipótese de que ocorra sólitos nos medicamentos homeopáticos, e que eles possam ser portadores da informação da substância inicial (TSCHULAKOW; YAN; KLIMEK, 2005).

V.2.5 O Oxigênio Reativo

A hipótese do oxigênio reativo é dada por Voeikov (2007), que possui uma visão diferente sobre as altas diluições. O ato da potencialização fornece gases presentes no meio para a solução homeopática, fazendo com que os gases se dissolvam na água (VOEIKOV, 2007).

O processo farmacotécnico das altas diluições homeopáticas fornece energia para a ativação do oxigênio. As espécies reativas de oxigênio geradas podem regular todo processo fisiológico. Para Voeikov (2007) o oxigênio poderia acumular energia em seus orbitais na forma de elétrons desemparelhados. Essa energia pode ser utilizada como energia de ativação para reações bioquímicas, como sinais reguladores, e em casos especiais como a principal fonte de energia para executar as funções fisiológicas. Porém, admite que essa hipótese não explicaria a elevada especificidade dos medicamentos homeopáticos (VOEIKOV,2007) .

VI DISCUSSÃO

Os medicamentos homeopáticos têm como princípio serem diluições de princípios ativos iniciais, seguidas de succussões. Porém, com a progressão dessas diluições a concentração da substância ativa vai diminuindo no medicamento homeopático. Essa relação, para os medicamentos na escala centesimal, é dada pela fórmula 100^{-n} Molar, onde na potência de 12 CH é igual a 100^{-12} Molar, que é equivalente a 1×10^{-24} moléculas. Comparado a constante de Avogadro que é igual a $6,02214129 \times 10^{23}$ moléculas em um mol da substância, não haveria mais moléculas da substância ativa no medicamento homeopático (FONTES, 2013). Para os críticos a partir da potencia de 12 CH não haveria mais substância ativa, apenas solvente no medicamento homeopático, mas os efeitos terapêuticos são realizados em altíssimas diluições, em potências muito acima de 12 CH. Os efeitos farmacológicos também diferem de medicamento para medicamento e com aumento das potências o efeito farmacológico do medicamento vai mudando. Por esse motivo os efeitos causados pelos medicamentos homeopáticos precisam ser explicados.

Em relação à pesquisa bibliográfica, a pequena quantidade de artigos disponível na literatura científica reflete a pouca produção na área, sendo um campo de pesquisa pouco explorado. Os artigos selecionados para as hipóteses de nanopartículas, tanto de sílica como os de materiais de origem, são mais recentes do que artigos para outras hipóteses, demonstrando assim que essa é uma nova linha de pesquisa de interesse dos estudiosos na área. Os artigos sobre estruturas de água são em sua maioria revisões de pesquisas antigas. Apenas um artigo traz dados experimentais. O baixo número de artigos que defendem as hipóteses de

sólitons, do oxigênio ativado e de nanopartículas de sílica vem para demonstrar que essas hipóteses são menos debatidas.

Analisando as hipóteses de mecanismos de ação medicamentosos apresentadas nos resultados, vimos que a hipótese do oxigênio reativo não explicaria os diferentes efeitos farmacológicos que cada medicamento homeopático possui (VOEIKOV,2007), além dessa hipótese não ser embasada em nenhum experimento. Também há o conhecimento descrito na literatura de que o oxigênio ativado está mais relacionado a danos celulares do que a efeitos farmacológicos terapêuticos (RONSEIN et al, 2006). Já a hipótese dos sólitons se baseia na transmissão da informação dos medicamentos homeopáticos por ondas (TSCHULAKOW.; YAN; KLIMEK, 2005). Essa hipótese considera que no medicamento homeopático de alta diluição só existe solvente e que um efeito físico é capaz de produzir os efeitos farmacológicos esperados (TSCHULAKOW.; YAN; KLIMEK, 2005), em contraste, com outras hipóteses apresentadas, que sempre terão um elemento molecular como desencadeador do efeito terapêutico (CHAPLIN, 2007). Porém, os autores da hipótese dos sólitons dizem que seu experimento não prova a presença dessas ondas nos medicamentos homeopáticos.

Entre os mecanismos propostos atualmente, as nanopartículas têm tido grande interesse. A presença de nanopartículas de sílica presentes nos medicamentos homeopáticos devido a utilização dos frascos de vidro âmbar é confirmada, mas o processo de epitaxia em que as nanopartículas de sílica poderiam adquirir as informações estruturais dos princípios ativos é algo que precisa ser provado por experimentos, pois o processo de epitaxia só ocorre em pressão e temperatura adequadas, fatores diferentes das condições propostas no estudo apresentado. (UPADHY e NAYAK, 2011). Já a hipótese das nanopartículas dos materiais de origem é confirmada pelo experimento realizado, onde nos medicamentos homeopáticos que possuem uma diluição (30 CH e 200 CH) que ultrapassam a constante de Avogadro há pequenas concentrações dos materiais de partida (CHIKRAMANE et al, 2010) . Essa é uma hipótese viável, pois os resultados experimentais confirmam a hipótese levantada. Porém é cedo para dizer que essas pequenas concentrações dos materiais de partida são responsáveis pelos efeitos terapêuticos dos medicamentos homeopáticos.

Por fim, a hipótese dos conglomerados de água, ou clusters, vem da alteração das propriedades físico-químicas da água presente nos medicamentos homeopáticos (CHAPLIN, 2007), e a existência de provas experimentais (ELIA; NAPOLI; GERMANO, 2007), como as apresentadas nos resultados, torna essa teoria uma das hipóteses atuais mais viáveis para explicar o mecanismo de ação do medicamento homeopático.

VII CONCLUSÃO

A diversidade de hipóteses de mecanismo de ação para o medicamento homeopático é uma realidade que reflete que os pesquisadores ainda não chegaram a um consenso a ser seguido. O que se sabe é que dois componentes do medicamento homeopático: agregados de água e nanopartículas dos materiais de origem são candidatos a realizar o seu efeito biológico. Os estudos devem avançar para propor um modelo de mecanismo de ação.

VIII BIBLIOGRAFIA

BELL, I. R. e KOITHAN, M. A. A model for homeopathic remedy effects: Low dose nanoparticles, allostatic cross adaptation, and time-dependent sensitization in a complex adaptive system. *Biomedical Central, Complementary and Alternative Medicine*, v. 12, n. 1, p. 191, 2012.

BELL, I. R. e KOITHAN, M.; BROOKS, A. J. Testing the nanoparticle-allostatic cross-adaptation-sensitization model for homeopathic remedy effects. *Homeopathy*, v. 102, n. 1, p. 66-81, 2013.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Soc*, v. 5, n. 11, p. 121-36, 2011.

CENTRO de física teórica e computacional, Sem Data. Umas ondas chamadas Solitões, Universidade de Lisboa; Disponível em: <<http://cftc.cii.fc.ul.pt/PRISMA/capitulos/capitulo5/modulo1/topico1.php>> acesso em: 02 de Nov.2013.

CHAPLIN, M F. The memory of water: an overview. *Homeopathy*, v. 96, n. 3, p. 143-150, 2007.

CHIKRAMANE, P. S. et al. Extreme homeopathic dilution retain starting materials: a nanoparticle perspective. *Homeopathy*, v. 99, n.44, p. 231-242, 2010.

CORNILLOT, Pierre. Tratado de homeopatia. Trad. Jeni Wolf. Porto Alegre: Editora Artmed, 2005.

CORRÊA, A.D.; SIQUEIRA-BATISTA; R.; QUINTAS; L.E.M.; Similia Similibus Curentur: notação histórica da medicina homeopática; *Revista da Associação Medica Brasileira*, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 347- 351, 1997.

CRESCIMENTO EPITAXIAL POR FEIXE MOLECULAR: DA FISICA AO DISPOSITIVO; MARTINI, S. et al., 2006. Disponível em <ftp://ftp.usjt.br/pub/revint/49_44.pdf>. Acesso em: 28 de out. 2013.

ELIA, V.; NAPOLI, E.; GERMANO, R. The 'Memory of Water': an almost deciphered enigma. Dissipative structures in extremely dilute aqueous solutions. *Homeopathy*, v. 96, n. 3, p. 163-169, 2007.

FARMACOPEIA Homeopática Brasileira, 3ª edição, 2011.

FONTES, O. L. et al. Farmácia Homeopática: Teoria e prática. Quarta edição. Barueri: Editora Manole, 2013.

GOMES, A. S.; CLAVICO, E. , 2005. Propriedades físico-químicas da água. Disponível em: <<http://www.uff.br/ecosed/PropriedadesH2O.pdf>>. Acessado em 20 de dezembro de 2013.

KESTENBACH, H. J.; BOTTA FILHO, W. J. Microscopia eletrônica: transmissão e varredura. São Paulo: ABM, 1994.

LOCKIE, L.; GEDDES, N. Homeopatia: princípios e métodos de tratamento. 1ª edição. Editora Ática, 2008. 240 p.

MURRAY, R.W., MILLER, D.J. e KRYC, K.A., 2000. Analysis of major and trace elements in rock, sediments, and interstitial water by inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry (ICP-AES). Disponível em: <http://www-odp.tamu.edu/publications/tnotes/tn29/TNOTE_29.PDF> acessado em 23 de dezembro de 2013.

NICOLAU, G. F.; TOLEDO, E. T. Física–Ciência e Tecnologia. Volume único, São Paulo: Editora Moderna, 2002.

PONTIFÍCIA Universidade Católica do Rio de Janeiro, Sem Data. Noções de crescimento epitaxial. Disponível em: <http://www2.dbd.puc-rio.br/pergamum/tesesabertas/0420975_08_cap_02.pdf>. Acesso em: 28 de out. 2013.

QUINA, F. H. Nanotecnologia e o meio ambiente: perspectivas e riscos. Química Nova, v. 27, n. 6, p. 1028-1029, 2004.

RONSEIN, G. E. et al. Oxidação de proteínas por oxigênio singlete: mecanismos de dano, estratégias para detecção e implicações biológicas. Química Nova, v. 29, n. 3, p. 563-568, 2006.

TEIXEIRA, J. Can water possibly have a memory? A sceptical view. Homeopathy, v. 96, n. 3, p. 158-162, 2007.

TSCHULAKOW, A. V.; YAN, Y.; KLIMEK, W. A new approach to the memory of water. Homeopathy, v. 94, n. 4, p. 241-247, 2005.

UPADHYAY, R. P.; NAYAK, C. Homeopathy emerging as nanomedicine. International Journal of High Dilution Research, v. 10, n. 37, p. 299-310, 2011.

VOEIKOV, Vladimir L. The possible role of active oxygen in the memory of water. Homeopathy, v. 96, n. 3, p. 196-201, 2007.