

A SOLIDEZ DA PESQUISA BÁSICA EM HOMEOPATIA

THE SOUNDNESS OF HOMEOPATHIC FUNDAMENTAL RESEARCH

LEONI VILLANO BONAMIN⁽¹⁾

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

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

Também em modelos vegetais há informações importantes sobre a reprodutibilidade de resultados e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na resposta a agentes estressores após tratamento com medicamentos homeopáticos. Num estudo publicado em 2011 [16], um levantamento de pesquisas realizadas entre 1920 e 2010 reuniu 34 publicações passíveis de análise, segundo triagem feita pelo sistema MIS (*Manuscript Information Score*), sendo estas publicadas entre 1965 e 2010. Nestas publicações, 37 experimentos foram descritos, sendo que 22 apresentavam dados com tratamento estatístico. Efeitos reprodutíveis foram encontrados tanto nas potências decimais quanto centesimais, incluindo diluições acima do número de Avogadro. Apenas um estudo com replicação independente mostrou efeitos invertidos entre os laboratórios. Desde o ano 2000, um número considerável de estudos utilizando modelos experimentais *in vivo* e *in vitro* têm sido publicados, o que gerou material suficiente para que revisões sistemáticas fossem publicadas, a partir de 2010, com base nos artigos indexados

Palavras-chave

Pesquisa básica; Homeopatia; Modelos experimentais; Nanopartículas; Epigenética

Keywords

Fundamental research; Homeopathy; Experimental models; Nanoparticles; Epigenetics

(1) Médica veterinária, PhD; Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, Brasil.

Correspondência

e-mail: leonibonamin@unip.br

no sistema PubMed. Um primeiro estudo de revisão sistemática sobre experimentação animal em homeopatia, realizado por nós e publicado em 2010 [12], mostrou que a metodologia utilizada nas pesquisas publicadas até então era suficientemente adequada para gerar dados confiáveis, os quais mostravam, em sua maioria, convergência com informações contidas na matéria médica homeopática, principal ferramenta utilizada na prática clínica. Além disso, os modelos experimentais utilizavam medicamentos preparados segundo os princípios de identidade (isopatia) e de similitude (homeopatia), sendo que, em ambos os casos, foi possível compreender a complexidade de suas ações sistêmicas, sobretudo no que diz respeito à modulação da relação hospedeiro-parasita e à recuperação da estabilidade do organismo frente a estímulos agressores, o que pôde ser corroborado também por modelos matemáticos.

Mais tarde, em 2015, uma continuação desse estudo também foi publicada, compreendendo a revisão dos artigos sobre experimentação animal em homeopatia entre 2010 e 2015 [13]. Nesta etapa, 53 artigos foram identificados, contemplando 12 espécies animais diferentes, sendo que 29 foram desenvolvidos com diluições acima do número de Avogadro. Como resultado, apenas 2 artigos apresentaram resultado negativo, ambos utilizando complexos homeopáticos comerciais, sendo um realizado em peixes e outro em abelhas. Em paralelo, os estudos publicados após 2010 também apresentaram maior refinamento técnico, comparado ao período anterior, com a associação

de resultados obtidos também *in vitro*, com 3 ou mais replicações. Um resumo dos principais achados das revisões pode ser visto no Quadro 1.

Nos últimos anos, uma clara tendência em priorizar estudos desenvolvidos *in vitro* ou que utilizam métodos alternativos ao uso de animais tem sido observada e incentivada pelos principais periódicos na área de medicina complementar, incluindo o *Homeopathy* [17]. A necessidade de se priorizar estudos realizados *in vitro* que corroborem resultados clínicos ou obtidos em modelos animais deu luz a uma interessante característica do fenômeno homeopático, já mencionada nas revisões anteriores [13], mas que não era levada em conta anteriormente: a translacionalidade. Essa característica permite que resultados obtidos *in vitro* ou em modelos animais e vegetais gerem informações cuja aplicabilidade clínica é imediata.

Em 2017, publicamos dois estudos na revista *Cytokine*, que mostram claramente esse aspecto. No primeiro deles [18], mostramos que a co-cultura de macrófagos com *Leishmania amazonensis* tratada com *Antimonium crudum* 30cH *in vitro* apresenta redução significativa da atividade lisossomal, o que pôde ser demonstrado pela análise morfológica destas células em microscopia de fluorescência. Também constatamos que este tratamento das células infectadas reduz significativamente os picos de produção de uma quimiocina fundamental para o recrutamento de monócitos no sítio inflamatório, a MCP-1 ou CCL2, os quais só ocorrem em células infectadas. Por outro lado, não observamos nenhum indício de que

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

Parâmetros	Artigos publicados em 2010 [12]
Total de experimentos	10 sobre isopatia 23 sobre similitude
Porcentagem de amostras randomizadas	100%
Estudos conduzidos em protocolo cego	23 sim 10 não
Correlação entre protocolo cego e resultado positivo ou negativo	Não houve. O teste de Fisher apontou $p=0,6456$
Convergência entre resultados experimentais e matéria médica	87% para os estudos sobre similitude

Parâmetros	Artigos publicados em 2015 [13]
Total de artigos	53 artigos, sendo 29 com diluições acima e 10 com diluições abaixo do número de Avogadro
Número de espécies estudadas	12
Resultados positivos	100% para diluições acima do número de Avogadro 80% para diluições abaixo do número de Avogadro
Porcentagem de amostras randomizadas	82%
Estudos conduzidos em protocolo cego	43%
Estudos com reprodutibilidade interna	11%

o tratamento das células levava ao aumento na digestão dos parasitas. Considerando o caráter translacional natural do fenômeno homeopático, isso significa que, numa situação clínica hipotética, o tratamento de pacientes com *Antimonium crudum* 30cH poderia levar à melhora das lesões inflamatórias, mas não à eliminação da infecção.

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

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

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

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

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

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

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

Além do universo intracelular, as propriedades físico-químicas do solvente usado na preparação dos medicamentos altamente diluídos também são foco de estudos recentes. Desde 2010, quando se constatou pela primeira vez que preparações homeopáticas em

altas potências apresentavam uma miríade de nanopartículas de natureza diversa em suspensão [38], rapidamente se cogitou a possibilidade do mecanismo de ação dos medicamentos homeopáticos estar associado à nanofarmacologia. Tais observações têm se repetido ao longo dos últimos anos, sobretudo em experimentos desenvolvidos na Índia [39-41].

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

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

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

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

REFERÊNCIAS

- Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005; 366(9487):726-32.
- Pakpoor J. Homeopathy is not an effective treatment for any health condition, report concludes. *BMJ*. 2015 350:h1478.
- Frass M, Friehs H, Thallinger C, et al. Influence of adjunctive classical homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients - A pragmatic randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2016; 25:120-5.
- Witt CM, Lüdtke R, Baur R, Willich SN. Homeopathic medical practice: long-term results of a cohort study with 3981 patients. *BMC Public Health*. 2005; 5:115.
- Mathie RT, Wassenhoven MV, Jacobs J, et al. Model validity and risk of bias in randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment. *Complement Ther Med*. 2016; 25:120-5.
- Vithoulkas G. Serious mistakes in meta-analysis of homeopathic research. *J Med Life*. 2017; 10(1):47-9.
- Mathie RT, Clausen J. Veterinary homeopathy: systematic review of medical conditions studied by randomised trials controlled by other than placebo. *BMC Vet Res*. 2015; 11:236.
- Mathie RT, Van Wassenhoven M, Jacobs J, et al. Model validity of randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment. *Homeopathy*. 2015; 104(3):164-9.
- Mathie RT, Frye J, Fisher P. Homeopathic *Oscillocochinum*® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1:CD001957.
- Mathie RT, Clausen J. Veterinary homeopathy: meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Homeopathy*. 2015; 104(1):3-8.
- Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014; 3:142.
- Bonamin LV, Endler PC. Animal models for studying homeopathy and high dilutions: conceptual critical review. *Homeopathy*. 2010; 99(1):37-50.
- Bonamin LV, Cardoso TN, de Carvalho AC, Amaral JG. The use of animal models in homeopathic research—a review of 2010-2014 PubMed indexed papers. *Homeopathy*. 2015; 104(4):283-91.
- Endler P, Thieves K, Reich C, et al. Repetitions of fundamental research models for homeopathically prepared dilutions beyond 10(-23): a bibliometric study. *Homeopathy*. 2010; 99(1):25-36.
- Endler PC, Bellavite P, Bonamin L, Jäger T, Mazon S. Replications of fundamental research models in ultra-high dilutions 1994 and 2015—update on a bibliometric study. *Homeopathy*. 2015; 104(4):234-45.
- Jäger T, Scherr C, Shah D, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with abiotically stressed plants. *Homeopathy*. 2011; 100(4):275-87.
- Chatfield K, Mathie RT, Bonamin LV, Oberbaum M, Fisher P. The publication in Homeopathy of studies involving animal experimentation. *Homeopathy*. 2016; 105(3):211-6.
- Santana FR, Dalboni LC, Nascimento KF, et al. High dilutions of antimony modulate cytokines production and macrophage - *Leishmania (L.) amazonensis* interaction *in vitro*. *Cytokine*. 2017; 92:33-47.
- Rodrigues de Santana F, de Paula Coelho C, Cardoso TN, et al. Modulation of inflammation response to murine cutaneous Leishmaniasis by homeopathic medicines: *Antimonium crudum* 30cH. *Homeopathy*. 2014; 103(4):264-74.
- Rajan A, Bagai U, Chandel S. Effect of artesunate based combination therapy with homeopathic medicine china on liver and kidney of Plasmodium berghei infected mice. *J Parasit Dis*. 2013; 37(1):62-7.
- Coelho CP, Motta PD, Petrillo M, et al. Homeopathic medicine *Cantharis* modulates uropathogenic *E. coli* (UPEC)-induced cystitis in susceptible mice. *Cytokine*. 2017; 92:103-9.
- Ferraz FN, da Veiga FK, Aleixo DL, Spack Júnior M, de Araújo SM. Different treatment schemes and dynamizations of *Trypanosoma cruzi* biotherapies: what information do they transfer to the organism in infected mice? *Homeopathy*. 2016; 105(4):327-37.
- Sandri P, Aleixo DL, Sanchez Falkowski GJ, et al. *Trypanosoma cruzi*: biotherapy made from trypomastigote modulates the inflammatory response. *Homeopathy*. 2015; 104(1):48-56.
- Rodrigues de Santana F, Coelho Cde P, Cardoso TN, Laurenti MD, Perez Hurtado EC, Bonamin LV. Modulation of inflammation response to murine cutaneous Leishmaniasis by homeopathic medicines: thymulin 5cH. *Homeopathy*. 2014; 103(4):275-84.
- de Almeida LR, Campos MC, Herrera HM, Bonamin LV, da Fonseca AH. Effects of homeopathy in mice experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. *Homeopathy*. 2008; 97(2):65-9.
- Aleixo DL, Bonamin LV, Ferraz FN, Veiga FK, Araújo SM. Homeopathy in parasitic diseases. *Int J High Dilution Res* 2014; 13(46): 13-27.
- Cajueiro AP, Goma EP, Dos Santos HA, et al. Homeopathic medicines cause Th1 predominance and induce spleen and megakaryocytes changes in BALB/c mice infected with *Leishmania infantum*. *Cytokine*. 2017; 95:97-101.
- Bellavite P, Signorini A, Marzotto M, Moratti E, Bonafini C, Oliosio D. Cell sensitivity, non-linearity and inverse effects. *Homeopathy*. 2015; 104(2):139-60.
- Bellavite P, Conforti A, Marzotto M, et al. Testing homeopathy in mouse emotional response models: pooled data analysis of two series of studies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012:954374.
- 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(2):535-9.
- 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.
- Iannitti T, Morales-Medina JC, Bellavite P, Rottigni V, Palmieri B. Effectiveness and Safety of *Arnica montana* in post-surgical setting, pain and inflammation. *Am J Ther*. 2016; 23(1):e184-97.
- Oliosio D, Marzotto M, Bonafini C, Brizzi M, Bellavite P. *Arnica montana* effects on gene expression in a human macrophage cell line. Evaluation by quantitative real-time PCR. *Homeopathy*. 2016; 105(2):131-47.
- 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.

35. Kawakami AP, Sato C, Cardoso TN, Bonamin LV. Inflammatory process modulation by homeopathic *Arnica montana* 6CH: the role of individual variation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011:917541.
37. Mondal J, Das J, Shah R, Khuda-Bukhsh AR. A homeopathic nosode, Hepatitis C 30 demonstrates anticancer effect against liver cancer cells in vitro by modulating telomerase and topoisomerase II activities as also by promoting apoptosis via intrinsic mitochondrial pathway. *J Integr Med*. 2016; 14(3):209-18.
37. Saha SK, Roy S, Khuda-Bukhsh AR. Ultra-highly diluted plant extracts of *Hydrastis canadensis* and *Marsdenia condurango* induce epigenetic modifications and alter gene expression profiles in HeLa cells in vitro. *J Integr Med*. 2015; 13(6):400-11.
38. Chikramane PS, Suresh AK, Bellare JR, et al. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: a nanoparticulate perspective. *Homeopathy*. 2010; 99:231-42.
39. Rajendran ES. Homeopathy a material science! Nanoparticle characterization of *Aurum metallicum* 6C, 30C, 200C, 1000C, 10000C, 50000C and 100000C. *Int J Current Res*. 2017; 9(4), 48923-7.
40. Upadyhay RP, Nayak C. Homeopathy emerging as nanomedicine. *Int J High Dilution Res*. 2011; 10(37):299-310.
41. Bhattacharyya SS, Das J, Das S, et al. Rapid green synthesis of silver nanoparticles from silver nitrate by a homeopathic mother tincture *Phytolacca decandra*. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2012; 10(5):546-54.
42. Demangeat JL. Gas nanobubbles and aqueous nanostructures: the crucial role of dynamization. *Homeopathy*. 2015; 104:101-15.
43. Cartwright SJ. Solvatochromic dyes detect the presence of homeopathic potencies. *Homeopathy*. 2016; 105(1):1-11.
44. Cartwright S.J. Interaction of homeopathic potencies with the water soluble solvatochromic dye bis-dimethylaminofuchson. Part 1: pH studies. *Homeopathy*. 2017; 106:37-46.
45. Waisse S, Bonamin LV. Explanatory models for homeopathy: from the vital force to the current paradigm. *Homeopathy*. 2016; 105(3):280-285.
46. Bonamin LV. Descobrimos como a homeopatia funciona. ISBN 9788592161309. Disponível em: www.biodilutions.com.

RESUMO

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

ABSTRACT

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