

O MEDICAMENTO HOMEOPÁTICO PROVOCA SINTOMAS EM VOLUNTÁRIOS APARENTEMENTE SADIOS? A CONTRIBUIÇÃO BRASILEIRA AO DEBATE SOBRE OS ENSAIOS PATOGENÉTICOS HOMEOPÁTICOS

DO HOMEOPATHIC MEDICINES INDUCE SYMPTOMS IN APPARENTLY HEALTHY VOLUNTEERS? THE BRAZILIAN CONTRIBUTION TO THE DEBATE ON HOMEOPATHIC PATHOGENETIC TRIALS

FLÁVIO DANTAS⁽¹⁾

Palavras-chave

Homeopatia; Ensaios patogenéticos homeopáticos; Matéria médica; Lógica clínica homeopática

Keywords

Homeopathy; Homeopathic pathogenetic trials; Materia medica; Homeopathic clinical logic

(1) Médico especialista em Homeopatia e Clínica Médica, Professor Titular de Homeopatia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Doutor em Medicina, Livre-Docente em Clínica Homeopática, Pós-doutorado no Royal London Homoeopathic Hospital; Delegado Regional e Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). Conselho Titular do Conselho Estadual de Saúde de São Paulo.

Correspondência

e-mail: dantas@ufu.br

“Nempe primum in corpore sano medela tentanda est, sine peregrina ulla miscela; odoreque et sapore ejus exploratis, exigua illius dosis ingerenda et ad omnes quae inde contingunt, affectiones, quis pulsus, quis calor, quae respiratio, quaenam excretiones, attendendum. Inde ad ductum phaenomenorum, in sano obviorem, transeas ad experimenta in corpore aegroto...”¹

Albrecht von Haller, *Pharmacopoeia Helvetica*, Basileia: 1771, p.12. (citado por Hahnemann, em nota a *Organon* § 6).

INTRODUÇÃO

O ensaio patogenético homeopático (EPH) é um **estudo experimental** para investigar os efeitos de substâncias potencialmente tóxicas ou patogênicas, diluídas e agitadas serialmente conforme recomendado nas farmacopeias homeopáticas, em voluntários não-pacientes que estejam em boas e estáveis condições de saúde. Os EPHs objetivam produzir informações válidas e úteis pertinentes às mudanças objetivas e subjetivas – mentais, gerais ou locais – que um determinado medicamento homeopático pode provocar em seres humanos aparentemente saudáveis e constituem uma evidência do caráter científico e progressista da homeopatia desde a sua fundação.

Os EPHs constituem um dos pilares da homeopatia, sendo uma importante fonte de sintomas, particularmente na esfera psíquica, para a prescrição dos medicamentos homeopáticos. Os sintomas coletados nos EPHs se juntam àqueles de casos de envenenamento e exposição excessiva a substâncias tóxicas, descritos na literatura, e aos sintomas observados por médicos na prática clínica após o uso de medicamentos em pacientes, para compor a **matéria médica homeopática**, base de dados primordial para a prescrição homeopática, a qual se dá pela comparação dos sintomas do paciente com os da patogenesia do medicamento nela descritos. Neste contexto, há a necessidade de se apreciar criticamente a qualidade das informações utilizadas pelo médico homeopata para prescrever, um dos objetos de estudo da **lógica clínica homeopática** [1], campo de estudo criado em 1990 pelo autor, ainda antes do lançamento da chamada medicina baseada em evidências. Seu principal objetivo é o de avaliar criticamente o conhecimento homeopático para tornar mais eficaz, eficiente e **racional** a prática médica homeopática, propiciando ao médico homeopata um maior grau de segurança e

¹ “Um remédio deve primeiro ser testado num corpo são, sem qualquer mistura estranha, e após o exame do odor e do gosto do remédio uma pequena dose dele deverá ser tomada, prestando-se atenção a cada mudança que ocorre depois no pulso, temperatura, respiração e excreções. Só então, depois do exame dos sintomas manifestados nos indivíduos sadios, poderá se fazer os testes no corpo de pessoas doentes.”

acurácia em suas decisões e ações no exercício de sua profissão.

Os EPHs também podem ser úteis para demonstrar a produção real de sintomas característicos, válidos e confiáveis, em voluntários aparentemente saudáveis, por medicamentos altamente diluídos, apesar da suposta implausibilidade ainda advogada por oponentes da homeopatia. Neste artigo, será dada especial ênfase à contribuição de autores brasileiros ao tema das experimentações patogênicas, com atenção maior para a evolução da qualidade metodológica dos EPHs e, com menor destaque, aos resultados concretos representados pelo conjunto de sintomas narrados nos estudos. Partindo das diretrizes originais de Samuel Hahnemann (1755-1843), serão descritos os avanços para a realização de EPHs mais rigorosos e controlados, para que se possa responder de maneira cada vez mais precisa à questão da produção de sintomas específicos em voluntários aparentemente saudáveis por medicamentos homeopáticos.

DIRETRIZES ORIGINAIS DE HAHNEMANN PARA OS EPHS

A homeopatia nasceu a partir de auto-experimentações da quina (*Cinchona officinalis* L.) por Hahnemann, as quais o levaram a propor posteriormente a aplicação terapêutica do princípio da semelhança com drogas habitualmente usadas naquela época. Hahnemann seguiu os passos de Albrecht von Haller (1708-1777) e, possivelmente, de outros respeitados autores europeus de obras médicas, em particular de Anton von Störk (1731-1803), que desde 1759 passou a realizar estudos em animais e em si mesmo, para depois tratar pacientes com extratos de plantas simples, particularmente as tóxicas como cicuta, estramônio e acônito [2]. Hahnemann pôs em prática a orientação sistemática de testar os medicamentos primeiramente em pessoas aparentemente saudáveis, seguindo regras metodológicas gerais para garantir a validade e confiabilidade dos resultados. Durante sua vida experimentou 67 medicamentos e publicou as patogenias (conjunto de sintomas produzidos a partir da exposição do indivíduo a uma substância em sua forma natural ou medicamentosa) de 101 medicamentos [3]. Hahnemann estudou inicialmente os medicamentos mais prescritos pelos médicos da sua época (cujas práticas, frequentemente pouco racionais, denominou de alopatia, para diferenciar da enantiopatia e da homeopatia), agregando as informações de intoxicações acidentais ou de superdosagem iatrogênica às suas observações e dos seus discípulos após participarem de experimentações denominadas em alemão de “*Prüfungen*” (traduzidas no inglês da época para “*provings*”, sendo hoje mais modernamente denominadas “homeopathic pathogenic trials” - HPTs - após proposta fundamentada de mudança apresentada em 1996 por este autor [4]).

Hahnemann usou dados de mais de 50 voluntários, sendo que 8 deles participaram de 20 ou mais EPHs, entre eles seu filho. Hahnemann era extremamente rigoroso com os voluntários, em geral alunos interessados em aprender homeopatia, e fazia-os jurar solenemente diante de todos sobre a verdade do que relatavam nas experimentações. Para obter sintomas tão precisos quanto possível, cada participante tinha um caderno de anotações de bolso, no qual escrevia todas as sensações e mudanças imediatamente após sua ocorrência. Hahnemann também separava os seus autorrelatos dos demais, atribuindo maior credibilidade que aos dos outros, apesar de não descrever precisamente as circunstâncias em que ele os coletou [5]. Era bem consciente dos principais problemas que poderiam levar a resultados falsos, para os quais propôs alternativas de solução para minimizar as consequências.

A **credibilidade** dos voluntários, descrita no § 126 do *Organon* [6], era um dos problemas, tendo proposto que a seleção dos voluntários fosse feita entre amigos bem conhecidos e simpatizantes da homeopatia, rejeitando enfaticamente o pagamento dos mesmos. Defendia a **supervisão atenta** dos voluntários, com entrevistas presenciais, para interrogá-los sobre os sintomas vivenciados, condenando a execução de experimentações à distância, sem supervisão direta, com envio dos relatos pelo correio, pois acarretaria insegurança e incerteza nos resultados, sendo inúteis em sua opinião ([6] § 143). Reconheceu o **poder da sugestão** e recomendava que “na investigação destes sintomas das drogas, toda a sugestão deve ser tão rigidamente evitada como no exame dos sintomas das doenças” ([6] §115).

Hahnemann preconizou o uso de **um único medicamento** em sua forma mais pura e em doses moderadas nos EPHs que realizou. Estava, com isso, lançando as bases para a **reprodutibilidade** dos seus resultados. Ciente das diferenças individuais ([6] §129) e da necessidade de testar os medicamentos em pessoas variadas, fez recomendações para dieta, estilo de vida, ingestão de medicamentos, consumo de álcool e de bebidas contendo cafeína, com o fim de controlar eventuais fatores de confusão. Para ele, somente sintomas fidedignos deveriam ser incluídos na matéria médica homeopática, pois “qualquer pessoa que publique os resultados de tais experimentos para o mundo médico fica responsável pela confiabilidade e acurácia de seus relatórios e, por consequência, pelo bem-estar da espécie humana em sofrimento” (Nota em [6] §139). Considerava que uma matéria médica verdadeira era uma coleção dos efeitos autênticos, puros e fidedignos de substâncias medicinais simples ([6] § 143), excluindo por completo toda conjectura, ideias tradicionalmente aceitas ou inteiramente inventadas ([6] § 144). No último parágrafo sobre experimentação com medicamentos homeopáticos da sua última (6ª) edição do *Organon*, Hahnemann convidou observadores cuidadosos e

confiáveis a experimentar neles mesmos. Com números crescentes de ensaios, ele antecipou a possibilidade de que “a arte de curar aproximar-se-á das ciências matemáticas em sua certeza” ([6] §145).

APRIMORAMENTO METODOLÓGICO DOS EPHS PÓS-HAHNEMANN

As diretrizes de Hahnemann para os EPHs foram aplicadas no Brasil, pouco tempo após a sua morte, entre 1844 e 1848, por Benoît Mure (1809-1858) e seus discípulos da Escola Homeopática do Rio de Janeiro. De acordo com Mure, tais experimentações seriam necessárias em função das doenças próprias que afligiam o Brasil, desconhecidas na Europa, bem como pelas eventuais alterações que poderiam aparecer nos efeitos dos medicamentos experimentados em europeus. No prefácio ao seu livro *Patogenesia Brasileira* [7], dedicado ao povo brasileiro, escreveu que “o Brasil contém agentes curativos ainda mais variados e apropriados para combater sem exceção as odiosas manifestações do mal físico” e que

... a Providência, que parece ter escolhido a terra de Santa Cruz para inaugurar as grandes e felizes mudanças para as quais a humanidade está madura, permitiu enfim que os discípulos de Hahnemann pudessem dar início a pesquisas que devem secar tantas lágrimas, e que, no lugar de um alívio passageiro, possam aplicar remédios eficazes e definitivos aos sofrimentos do homem [7, p. 69].

Mure expôs no livro os resultados das experimentações (denominadas de experiências puras) com 36 novas substâncias originadas de fontes vegetais (*Myristica sebifera*, *Hura brasiliensis*, *Ocimum canum*, *Janipha manihot*, *Cannabis indica*, entre outras) e animais (como *Crotalus cascavella*, *Blatta americana*, *Elaps corallinus*, *Bufo sahytyiensis* e *Delphinus amazonicus*). Mure descreveu em detalhes as regras que deveriam ser seguidas pelos experimentadores, com paciência e atenção, bem como as doses (uma gota da 4ª ou 5ª dinamização, inicialmente, diariamente até o aparecimento de sintomas) e o cuidado no registro, em ordem cronológica, dos sintomas surgidos, registrando que o nome do medicamento não deveria ser de conhecimento dos experimentadores, que também não deveriam se comunicar entre si sobre os efeitos observados, para evitar sugestionamentos.

Para Mure, seguindo as diretrizes de Hahnemann,

... o homeopata não tem qualquer necessidade de fazer suposições imaginárias sobre a natureza das doenças, mas sim de saber exatamente quais são as dores sofridas, as partes acometidas, a época em que o mal começou; numa palavra, os fatos, os fatos e sempre os fatos que só o mal lhe pode fornecer [7, p. 8].

No capítulo sobre semiologia e observação, Mure recomenda que sejam anotadas todas as circunstâncias acessórias que acompanham cada sintoma, agravando-os ou melhorando-os. É digna de nota a referência que faz para que os sintomas sejam relatados de forma clara e compreensível, usando termos e comparações usuais na sua profissão ou no dia-a-dia. Em relação às diversas sensações, assim se expressou:

Por exemplo, tem-se a sensação de um peso, de um prego, de uma cavilha, de alfinetadas, de um arranco, de uma sacudida, de uma faixa, de uma pancada, de algo roendo, de um entorpecimento, de aspereza, de rijeza, de garra, de bola, de rolha, de picadas, de arremesso, de dor cortante, de puxão, de perfuração, de estremecimento, de contusão, de contração, de rasgadura, de fervura, de pinçamento; uma sensação de câibra, corrosiva, explosiva, de tremor, de formigamento, voluptuosa, lisonjeira, de intensa vontade, de prurido, cálica, ardente, penetrante, crepitante [7, p. 8].

Entretanto, as patogenesias de Mure sofreram das mesmas falhas metodológicas que não puderam ser previstas por Hahnemann e que viriam a ser notadas, e corrigidas logo em seguida, por outros médicos homeopatas, e que serão sumarizadas mais adiante [Tabela 1].

Já em 1853, a União Americana de Experimentadores, que tinha entre seus dirigentes Constantin Hering (1800-1880, criador da Escola da Filadélfia), publicou uma série de critérios e recomendações para a realização de EPHs [8]. Sugeriram que deveriam ser feitas

... no maior número possível de indivíduos, de todas as idades, de ambos os sexos, com diferentes constituições, disposições, temperamentos, hábitos, costumes e peculiaridades quanto à habitação, vestimenta, alimentação e etc., realizadas em diferentes climas, sob a influência das diversas estações e mudanças climáticas [8, p. 13].

Recomendaram aos experimentadores, pouco acostumados em geral a observações minuciosas que exigem atenção às modificações nas sensações ou nas funções, que fizessem anotações de todas as alterações que ocorressem em seu organismo durante 1 ou 2 semanas antes do início do experimento. Definiram regras e critérios detalhados quanto à substância do teste, doses, dieta e estilo de vida, diário de observação e forma de registrar as alterações pelos voluntários, notadamente alunos e médicos. Afirmavam que a facilidade para experimentar também desenvolvia a capacidade para consultar pacientes, pois

... a habilidade para auto-observar-se, que nada mais é do que a facilidade para distinguir os menores detalhes de todos os fenômenos, objetivos ou subjetivos, que estejam impressionando os sentidos, capacita o observador a fazer ligação entre causa e efeito, cada dia com maior exatidão [8, p. 14].

Ainda nos Estados Unidos, em 1881, um grupo de 5 médicos homeopatas fundou, em Baltimore, um Clube de Investigação Médica. O grupo propôs que todo ensaio em voluntários sadios deveria ser precedido por um período de pré-observação para preparar o voluntário para melhor apreciar o valor patogênico das muitas manifestações que provavelmente iriam ocorrer durante o ensaio. Além disto, sistematizaram um processo indutivo, analítico e sintético de julgamento das informações patogênicas já publicadas, incluindo apenas medicamentos experimentados em pelo menos 10 voluntários e selecionando sintomas relatados por pelo menos 2 voluntários, o que conferiria maior credibilidade e confiabilidade à matéria médica homeopática, como queria Hahnemann [9].

Entre 1901 e 1903, com o apoio da Sociedade Homeopática Americana de Oftalmologia, Otologia e Laringologia, Bellows (professor de otologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Boston) coordenou o primeiro **estudo multicêntrico duplo-cego** para comparar os efeitos patogênicos de *Belladonna* (principalmente em tintura-mãe) com os do placebo em 53 voluntários distribuídos entre 11 centros de teste nos EUA [10]. No prefácio do livro que contém a descrição completa do trabalho, comparou o trabalho de conduzir um EPH ao dos pescadores, que precisam fabricar a rede, em função dos peixes que querem apanhar, com formas novas e peculiares em vários casos. Para ele, que inovou ao adotar pela primeira vez a técnica do duplo-cego para evitar suggestionamentos, os peixes deveriam ser pequenos para que pudessem ser aplicados critérios mais rigorosos para a seleção dos sintomas patogênicos, os quais não seriam mais completamente dependentes do julgamento pessoal do diretor do EPH.

Na década de 1980, um grupo de médicos franceses fez uma reanálise das patogenias de alguns medicamentos bastante usados pelos homeopatas e citados em *The Encyclopaedia of Pure Materia Medica* de T.F. Allen (1837-1902) - obra de referência em matéria médica homeopática [11]. O resultado é compatível com o do grupo de investigação de Baltimore, 100 anos antes: houve uma sensível diminuição no número de sintomas incluídos na enciclopédia de Allen, com uma taxa de 22% de confirmação dos sintomas incluídos para os 5 medicamentos estudados [12].

Numerosos achados na literatura médica e homeopática também mostram que uma pessoa 'normal', ou supostamente saudável, pode relatar sintomas sem o uso de medicamentos [13], quando usam placebo na fase 1 dos ensaios clínicos [14-16] ou em EPHs [17,18]. Uma enquete com estudantes brasileiros de medicina aparentemente hígidos, mostrou uma elevada incidência de alterações no estado de saúde, numa observação retrospectiva de 7 dias, sendo maior a proporção de sintomas relatados pelo grupo das mulheres [19]. A incidência média de sintomas foi de 7,2 por indivíduo, com variação de 1 a 20. As alterações foram em sua maioria de natureza leve e não-continua-

da, sendo que 38% delas representavam mudanças somáticas, 35% mudanças mentais e 27% sintomas gerais, em geral similares às associadas com o uso de placebo em estudos clínicos controlados. Manifestações moderadas ou graves das alterações, bem como a intermitência de quase 60% delas, mostram que elas podem ter uma interpretação difícil nos EPHs se não forem adequadamente controlados e excelentemente conduzidos.

Os resultados desse estudo evidenciam a necessidade de usar desenhos experimentais rigorosos e técnicas apropriadas de controle, discriminando sintomas comuns ao voluntário dos sintomas novos ou característicos eventualmente provocados pelo medicamento testado. A validade e confiabilidade dos resultados de EPHs depende nitidamente de 3 aspectos: seleção de uma amostra quantitativamente suficiente de voluntários saudáveis e honestos, uso de desenhos experimentais sensíveis e bem controlados que minimizem os erros sistemáticos e aplicação de critérios claros, pré-definidos, para a seleção dos efeitos patogênicos a serem atribuídos ao medicamento testado. Além disto, a qualidade da supervisão e o estilo de interação com os voluntários deve ser conscienciosamente planejado e descrito, bem como a definição dos instrumentos de coleta e mensuração dos efeitos. Por fim, cabe lembrar a necessidade de publicar relatos de boa qualidade e que possam ser, no futuro, reproduzíveis.

Estratégias de minimização de erros, como o uso de grupo placebo comparativo, voluntários sem relação de dependência com o pesquisador e que desconhecem o que estão usando, supervisores que desconhecem a substância testada e quem está usando placebo ou medicamento, balanceamento dos grupos em termos de gênero, uso de instruções padronizadas, período de pré-observação com e sem placebo, definição prévia de diretrizes para seleção de efeitos patogênicos, critérios claros de inclusão e exclusão, randomização e supervisão moderada foram propostos por autor brasileiro em 1996 [4], em publicação de língua inglesa, numa tentativa de evitar o fenômeno da inflação de efeitos patogênicos em EPHs que decorria da aplicação das diretrizes ditadas por Hahnemann. A Tabela 1, extraída do artigo acima referido, sumariza as principais falhas, suas implicações e as estratégias de correção.

Neste mesmo estudo, foram mostradas as características comuns e diferenciais entre os EPHs e ensaios clínicos fase 1. Apesar de ambos recrutarem um número restrito de voluntários aparentemente sadios para observar as mudanças provocadas pelos medicamentos testados em ensaios controlados, os EPHs objetivam a produção de mudanças objetivas ou subjetivas – imprevisíveis ou idiossincráticas - para a futura prescrição do medicamento, que são registradas nos mínimos detalhes, enquanto os ensaios de fase 1 são planejados para avaliar a segurança e o perfil farmacocinético das drogas, não sendo dada muita

Tabela 1 - Falhas metodológicas nos EPHs de Hahnemann e propostas de estratégias de minimização

Falhas metodológicas	Conseqüências	Estratégias de minimização
Ausência de grupo controle	Superestimativa dos efeitos do medicamento (sintomas habituais dos voluntários + sintomas ao acaso + sintomas do medicamento)	Uso do grupo placebo <i>comparativo</i>
Uso de amigos bem conhecidos e ouvintes de conferências como voluntários (simpatizantes)	Superestimativa dos efeitos do medicamento (efeito placebo para agradar o pesquisador/'mestre')	Uso de voluntários não-subservientes + comparação com placebo + voluntários 'cegos' quanto ao medicamento
Voluntários informaram que estavam usando um medicamento para observar os efeitos sobre eles	Superestimativa dos efeitos do medicamento (expectativa + efeitos condicionadores)	Uso de placebo e medicamento de forma cega + padronização de instruções imparciais
Registrar todas as queixas, sintomas e mudanças observados durante a ação do medicamento, mesmo que a pessoa tenha notado sintomas semelhantes em si próprio em momento consideravelmente anterior	Superestimativa dos efeitos do medicamento (sofisma por falsa causa - <i>post hoc ergo propter hoc</i> + sintomas que ocorrem naturalmente)	Uso de um grupo comparativo usando placebo + comparação entre sintomas nos 2 grupos e a partir de um período de pré-observação + critérios pré-definidos para seleção de efeitos patogênicos
Ausência de 'mascaramento/ cegamento' nos voluntários ou nos supervisores do ensaio	Superestimativa dos efeitos do medicamento (percepção seletiva + efeito dos investigadores)	Estudo duplo cego de voluntários e supervisores + julgamento causal por voluntários
Supervisão rigorosa e entrevistas diárias (ou a cada 2-3 dias) com os voluntários + registro diário em um caderno de bolso	Superestimativa dos efeitos do medicamento (efeito <i>Hawthorne</i> + viés por revocação)	Supervisão moderada + seleção aperfeiçoada de indivíduos + perguntas padronizadas
Proibição imediata de café, chá, temperos e bebidas alcoólicas (ou drogas medicinais)	Superestimativa dos efeitos do medicamento (efeitos de abstinência, superficialização de sintomas ocultos)	Observação rotineira de voluntários + definição de critérios claros de exclusão para grandes usuários de bebidas alcoólicas ou drogas
Definição vaga de voluntário saudável - inclusão de voluntários não-saudáveis	Superestimativa dos efeitos do medicamento (voluntários registrando sintomas relacionados à doença anterior e atual)	Definição prospectiva de voluntários saudáveis com critérios claros de inclusão e exclusão para voluntários + uso de questionário validado
Sem escolha aleatória de voluntários	Superestimativa dos efeitos do medicamento (efeito dos investigadores)	Randomização

relevância à modalização ou descrição detalhada dos sintomas neles relatados, os quais são em geral comuns e dose-dependentes. A relevância e o impacto exercidos pelo estudo, com sua tradução e publicação nos idiomas francês, espanhol e português [20-22], mostra a importância deste debate na comunidade homeopática, que também era objeto da atenção de outros pesquisadores brasileiros, cujas colaborações para o desenvolvimento do tema serão sumariamente descritas no tópico seguinte.

A CONTRIBUIÇÃO BRASILEIRA

Logo após a saída de Mure do Brasil, outros médicos lideraram o ensino e a difusão da homeopatia no Brasil, com realização de patogenesias em alguns poucos voluntários (ou autoexperimentações), que eram publicadas em revistas homeopáticas como *Annaes de Medicina Homeopathica*, do Instituto Hahnemanniano do Brasil [23-25]. As experimentações eram geralmente feitas em ambientes acadêmicos, envolvendo professores e alunos, seguindo o modelo já adotado

em outros países de ter a experimentação patogênica como ponto central das estratégias pedagógicas adotadas, dentro de uma postura de aprender pela experiência reflexiva.

Essa postura foi e continua a ser adotada no Brasil, seja em cursos de graduação em medicina (disciplinas optativas) ou de formação de especialistas em homeopatia. Para exemplificar e mostrar um exemplo de aprendizagem vivencial reflexiva, a seguir, será descrita a primeira experiência deste autor na condução de um EPH.

Onze alunos do 9º período do Curso de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), enquanto cursavam a disciplina optativa de "Introdução à Homeopatia", aceitaram participar como voluntários, em 1985, de um EPH, em que foi utilizado o medicamento homeopático *Lycopodium clavatum* 3cH, obtido de fonte brasileira pelo Prof. Gilberto Luiz Pozetti e por ele preparado, comparado com placebo [26]. O medicamento e o placebo foram administrados em glóbulos de sacarose (5 glóbulos, ao acordar em jejum, durante 14 dias para cada fase), sendo que os glóbulos do placebo não foram embebidos no veículo

alcoólico usado na preparação dos medicamentos. Foram excluídos do estudo, desenvolvido em duplo-cego e com cruzamento, os voluntários sob tratamento medicamentoso continuado ou que utilizaram medicamentos menos de um mês antes. Cada voluntário fez um exercício de observação dos sintomas durante os 7 primeiros dias prévios ao início do experimento, num diário em que constava o termo de consentimento pós-informação e espaços para anotação dos sintomas vivenciados durante o estudo, além de informarem dados gerais sobre sua saúde e características peculiares relativas a psiquismo, sono, transpiração, apetite, sensações cenestésicas habituais, entre outras informações. Antes e ao término de cada fase foram realizadas dosagens bioquímicas de glicose, ácido úrico, colesterol e triglicérides, bem como exame de urina tipo 1. Os sintomas mais marcantes apresentados pelos voluntários são descritos a seguir (Tabela 2).

Na análise dos sintomas, destacam-se aqueles apresentados pelo voluntário 8, tanto em relação ao psiquismo (enquanto usava placebo) quanto nas manifestações cutâneas do pé esquerdo, as quais guardam estreita relação com a descrição de efeitos patogênicos do *Lycopodium clavatum* (preparado a partir de fontes europeias) descritos na literatura homeopática. Além disso, pode-se perceber uma tendência de concentração dos horários de agravação no final da tar-

de, tanto no relato dos que usaram o placebo como daqueles que usaram o medicamento, ao lado de sintomas na área digestiva que constam da patogenesia do medicamento.

Entretanto, durante a discussão dos resultados com os alunos, um deles observou (e estava certo) que teria identificado a fase em que havia usado o medicamento daquela do placebo, pois sentia o gosto do álcool no medicamento e não no placebo. Tal observação, que muito provavelmente foi comunicada aos demais durante o curso da experimentação, invalidou a desejada aplicação do duplo-cego, bem como motivou a não-publicação dos resultados em periódico, que somente agora é feita, em caráter educacional. Contribuiu também para a não-publicação o fato de sintomas apresentados na primeira fase continuarem na fase seguinte, em eventual contaminação dos resultados por reduzido tempo de espera antes de iniciar o outro medicamento. Excesso de rigor? Entretanto, alguns anos depois, foi o autor informado que o voluntário 8 (que havia se mudado para Ribeirão Preto) se submeteu a tratamento homeopático naquela cidade, tendo sido prescrito o medicamento *Lycopodium clavatum*, com excelentes resultados.

Esta foi a primeira experiência do autor na condução de EPHs, aqui descrita para ilustrar a complexidade que envolve a realização de tais tipos de estudos, a serem realizados sempre de forma rigorosa e controlada.

Tabela 2. Sintomas observados no EPH de *Lycopodium clavatum* 3CH entre alunos da UFU (1985); entre parênteses, número atribuído para identificação de cada voluntário

	Placebo	<i>Lycopodium clavatum</i> 3 CH
Sintomas mentais	Depressão (2,4) Irritabilidade sem motivo (8) Irritabilidade, < barulho (8) Sonho, matando junto com a namorada, um professor da universidade (8) Sonho de briga violenta, amigo massacrava faixa-preta de karatê (8) Comportamento explosivo com amigo (8)	Ansiedade e taquicardia, < 20h (1) Insônia (1) Sensação de desamparo, desproteção (2) Angústia, < crepúsculo (2) Labilidade emocional (10) Choro fácil (9) Pessimismo (9)
Sintomas gerais	< 17 horas (8)	< no horário do crepúsculo (2)
Sintomas locais	Tonturas pela manhã (2) Erupções acneicas, fronte e região retroauricular esquerda (1) Coriza nasal matinal, aquosa (3) Epigastria, 17 h, > leite gelado e < após refeições, com náuseas (5) Cefaleia, média intensidade, < barulho (5) Tornozelo esquerdo, erupções eritematosas, como picadas de insetos, pruriginosas (9) Queimação epigástrica, < 08:30h e > ingestão de leite, desencadeada por ansiedade (9) Tenesmo retal (9) Defecação normal em habitual quadro de constipação (10)	Soluços (11) Dor de garganta, iniciada às 17:30h, lado esquerdo, > bebidas e comidas quentes, acompanhada de adenomegalia cervical (2) Prurido na região perianal, < banho (8) Pé esquerdo, borda lateral fissura, pruriginosa (8) Pé esquerdo, placa pruriginosa na borda medial da planta (8) Pé esquerdo, arco plantar, descamação furfurácea, pruriginosa (8) Pé direito, borda lateral, vesículas (9) Abdome, distensão e flatulência, < tarde, < 16-20h (7) Abdome, flatulência (9)

Legenda: <: agravação por; >: melhora por

A experiência serviu de base para a publicação, em 1986, de um estudo crítico sobre os métodos empregados em EPHs [27], com a proposição de um modelo de desenho experimental (com previsão de plano estatístico e termo de consentimento pós-informação) que foi traduzido e publicado em revista francesa [28]. Ao final deste artigo, alertava o autor que

Ou a homeopatia se apropria do melhor conhecimento e metodologia científica em todas as suas atividades experimentais, gerando informações cada vez mais válidas e confiáveis, ou permanecerá para sempre correlacionada com placebo, ignorância médica e até mesmo charlatanismo [27, p.40].

No Brasil, a Comissão de Pesquisa da Associação Médica Homeopática Brasileira, sob a coordenação de Matheus Marim, desenvolveu em 1995 um protocolo de experimentação nacional para patogenesias homeopáticas em humanos (Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB) [29], que serviu de base para a realização de estudos multicêntricos em núcleos formadores de médicos homeopatas. A preocupação com a confiabilidade das informações patogenéticas já publicadas levou a Comissão também a propor um protocolo de pesquisa para revisão

bibliográfica das patogenesias [30]. Por outro lado, e seguindo diretrizes metodológicas diferentes, dezenas de substâncias foram testadas, em autoexperimentações ou experimentações em pequenos grupos, por docentes e alunos do Instituto Mineiro de Homeopatia, inicialmente publicados na Revista do Instituto Mineiro de Homeopatia e periodicamente apresentadas em simpósios e congressos científicos [31].

A Tabela 3 destaca, sumariamente, as publicações de EPHs por pesquisadores brasileiros ao longo das últimas três décadas.

Em 2007 foi publicada, pela primeira vez, uma revisão sistemática dos EPHs publicados em 6 idiomas, entre 1945 e 1995, com especial ênfase na avaliação da qualidade metodológica das publicações [45]. A concepção e liderança do estudo couberam ao autor deste artigo, que contou com a colaboração de experientes pesquisadores em todo o mundo (os colaboradores do Brasil foram Matheus Marim, então presidente da Comissão de Pesquisa da AMHB e principal responsável pela elaboração do protocolo para patogenesias homeopáticas em humanos, e os professores titulares Hélio Teixeira, da Universidade Federal de Uberlândia, e Luc Louis Maurice Weckx, da Universidade Federal de São Paulo). A busca dos ensaios publicados foi feita com o apoio de bases

Tabela 3. EPHs publicados por autores brasileiros nas três últimas décadas

Ano	Autoria	Resumo
1988	Caixeta AB [32]	Experimentação da <i>Riboflavina</i> 30cH em 10 voluntários (5 homens e 5 mulheres), com descrição de sintomas mentais, gerais e locais, especialmente cardíacos, respiratórios, urinários e digestivos.
1988	Marim M [33]	Experimentação em duplo-cego de <i>Stannum</i> em diluições ascendentes 6cH, 12cH, 30cH, 200c, 1000c, 10.000c, 50.000c, tendo sido usado antes da experimentação o placebo por todos os 21 voluntários (13 mulheres e 8 homens) que participaram do EPH (pacientes da clínica do coordenador do EPH, em tratamento homeopático há pelo menos 2 anos), com 13 meses de tempo médio de participação. Foram realizados diversos exames bioquímicos e ECG antes do estudo, com suspensão do medicamento homeopático pelo menos 90 dias antes do início do estudo. Foram observados sintomas comuns a <i>Stannum</i> e ao medicamento dos voluntários em 87,9% dos momentos sintomáticos, com recomendação para buscar entender a resposta global e não parcialidades.
1992	Marim M [34]	Experimentação em duplo-cego de <i>Iodum</i> 6cH, 12cH, 30cH, 200c, 1000c, 10.000c, 50.000c e placebo dinamizado 30cH, usado aleatoriamente por 14 voluntários, com produção de muitos sintomas que não estavam listados na matéria médica homeopática, com recomendação de abolição do placebo em EPHs.
1997	Vieira AAL, Adams SR, Dornelles E, Santos MLS, Sartori O, Ramos UNO - Sociedade Gaúcha de Homeopatia [35]	Experimentação de <i>Hydrocyanicum acidum</i> em 12cH, 200FC, 10.000FC num grupo e 30cH, 1.000FC, 50.000FC em outro, com placebo administrado no início e no fim do experimento, duplo-cego, em 11 voluntários (7 mulheres e 4 homens, alunos do curso de especialização), com tempo médio de participação de 7 meses, selecionados após realização de exames bioquímicos e ECG, com avaliações semanais pelo coordenador do EPH. Foram manifestados muitos sintomas mentais, bem como digestivos, respiratórios, cardiocirculatórios e, nas mulheres, alterações menstruais.
1999	Marim M, Ribeiro Filho A, Frota ES, Sommer M, Salmeron CRQ, Miranda FCR, Gamarra JS [36]	Experimentação em 6 centros de <i>Brosimum gaudichaudii</i> , orientada pelo Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB, em 12cH, 30cH, 200FC, 1.000FC, 10.000FC e 50.000FC e placebo, duplo-cego, em 17 voluntários (10 homens e 7 mulheres), entre 25 a 30 anos, que usaram 3 frascos de <i>verum</i> e 1 de placebo dinamizado aleatoriamente, com tempo de participação variando de 9 a 18 meses. O código dos frascos era conhecido apenas do diretor nacional do EPH. O placebo produziu um número de sintomas comparável ao <i>verum</i> , sendo observado maior manifestação sintomática após o uso do primeiro frasco, em mulheres e na dinamização 50.000FC. Os sintomas mentais foram os mais numerosos, seguidos de sintomas no sono, área do estômago, cabeça e extremidades, conforme a divisão repertorial.



Tabela 3. EPHs publicados por autores brasileiros nas três últimas décadas (continuação)

Ano	Autoria	Resumo
1999	Marim M, Armani M, Forneck MEM, Rita R, Adams S [37]	Experimentação em 4 centros de <i>Botbrops jararacussu</i> , orientada pelo Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB, tendo o veneno sido preparado em 2 versões: por diluição em água ou por trituração em lactose, e posterior diluição líquida, nas diluições 6cH, 12cH, 30cH, 200FC, 1.000FC, 10.000FC e 50.000FC e placebo apenas embebido na solução hidroalcoólica, sem dinamização, duplo-cego, em 30 voluntários (20 homens e 10 mulheres), que fizeram uso de 1 a 5 frascos, sendo que 26 deles usaram placebo, em distribuição aleatória. Os voluntários se reuniam com os supervisores a cada 7 ou 15 dias. Não foram observadas diferenças significativas, qualitativas ou quantitativas, nos sintomas obtidos com o medicamento preparado a partir da solução aquosa ou trituração. Foram manifestados sintomas na área do psiquismo (e sonhos), cabeça, sistemas respiratório, digestivo e locomotor, além de sintomas gerais.
2002	Adams S, Azambuja R, Britto C, Sommer M [38]	EPH de <i>Hura brasiliensis</i> 30cH, 200cH, 1.000FC e 10.000FC realizados em 2 centros, orientado pelo Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB, com inclusão de 18 voluntários (médicos e médicos veterinários, com supervisão a cada 15 dias. Em alguns casos foi intercalado o uso de placebo entre as doses do medicamento, que teve distribuição aleatória. Entre muitos sintomas gerais (cansaço físico e mental prolongados) e locais (extremidades, sistemas digestivo e respiratório, cabeça, tórax), além de mentais, os autores destacaram a produção de um estado de atrapalhão, confusão mental e de embotamento como efeitos patogenéticos marcantes do medicamento, ampliando a imagem patogenética construída por Mure.
2003	Rosenbaum P, Waisse-Priven S, Paula A, Magalhães T [39]	Experimentação de <i>Lapis lazuli</i> 90K, que seguiu o Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB aplicado no EPH de <i>Brosimum gaudichaudii</i> , com 30 dias de pré-observação e registro no diário por 15 dias prévios ao início, realização de testes laboratoriais antes da inclusão definitiva. Concluíram o EPH 3 voluntários, com registro de sintomas em diversas áreas, não tendo sido usado placebo.
2003	Rosenbaum P, Waisse-Priven S, Mansour MA, Estévez A, Nunes NA, Mangolini FS [40]	Experimentação de <i>Pirita dourada</i> 30K e 200K, preparada por trituração pelo método hahemanniano, em 6 voluntários, sendo que 2 deles usaram exclusivamente placebo nas 2 fases, outros 2 usaram a diluição 30K nas duas fases e os restantes usaram 30 K na primeira fase e 200K na segunda fase. Foi obedecido o Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB aplicado no EPH de <i>Brosimum gaudichaudii</i> , sendo os sintomas descritos por experimentador, em ordem cronológica, com o resumo dos efeitos patogenéticos ao final.
2004	Teixeira MZ [41]	Experimentação de <i>Sulphur</i> 30cH, líquido, doses únicas semanais de 3 gotas, máximo de 4 semanas, com suspensão após manifestação de sintoma novo e marcante, duração de 1-2 meses, tendo como experimentadores 21 alunos da disciplina Fundamentos da Homeopatia ministrada na Faculdade de Medicina da USP, preservado o sigilo do nome do medicamento, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.
2009	Teixeira MZ [42]	EPH com 33 estudantes (média de 21 anos de idade) da disciplina Fundamentos da Homeopatia ministrada na Faculdade de Medicina da USP de <i>Arsenicum album</i> 30cH (11 alunos, 6 mulheres e 5 homens), <i>Lachesis muta</i> 30cH (9 alunos, 6 mulheres e 3 homens) e <i>Sulphur</i> 30cH (13 alunos, 6 mulheres e 7 homens), que usaram doses semanais do medicamento ou placebo durante 4 semanas, com cruzamento e continuidade por mais 4 semanas. Foram usados para comparação dos sintomas observados com os da matéria médica apenas relatos dos voluntários que manifestaram sintomas patogenéticos novos ou peculiares com uso do <i>verum</i> e também sintomas comuns com uso de placebo. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e os alunos apenas eram informados do nome do medicamento ao final do EPH.
2005 e 2008	Albuquerque PEA, Carneiro SMTPG, Rodrigues MRL, Nechar RMC [43]	EPH conduzido com 20 voluntários, médicos, em 2005 e 2008, em estudo cego, que testaram <i>sulfato de serotonina</i> 30cH, na dose de 10 gotas, 2 vezes ao dia, por até 30 dias. Cada voluntário se auto-observou durante os 6 meses prévios ao início do estudo, com anotação das alterações 30 dias antes de tomar o medicamento. Foram descritos 370 sintomas distribuídos entre todos os experimentadores. Dos 32 sintomas da síndrome serotoninérgica descritos na literatura, 17 ocorreram nas auto-experimentações. Os autores sugerem o uso do medicamento em casos de fibromialgia e síndrome da fadiga crônica.
2001	Fisher P, Dantas F [44]	Foram realizados 2 EPHs com idêntica metodologia para testar <i>Acidum malicum</i> 12cH e <i>Acidum ascorbicum</i> 12cH. Foram incluídos 20 voluntários em cada EPH, duplo-cego, controlado com placebo diluído e dinamizado na 12cH, com duplo-cruzamento e 4 fases de experimentação, sendo tanto o placebo como o <i>verum</i> usados pelo menos por 2 vezes por cada voluntário. Para inclusão, foi aplicado o questionário SF-36, realizados exames bioquímicos e entrevista com o coordenador. Cada medicamento foi usado durante 1 semana, com intervalo mínimo de 1 semana para iniciar nova fase de experimentação, sendo realizada entrevista ao final de cada fase. Foram usados 3 filtros para a seleção final dos sintomas, de forma cega para todos os envolvidos: o voluntário avaliava primeiro a possível associação causal, em seguida o coordenador fazia sua apreciação após a entrevista do voluntário e, por fim, foi aplicado um índice patogenético com 9 itens, criado especificamente para este EPH duplo cruzamento. Não foram relatados efeitos adversos. O duplo-cego foi testado ao final do estudo, sendo de 48% o acerto nas etapas de uso do <i>verum</i> ou placebo no EPH de <i>Acidum malicum</i> e de 50% para <i>Acidum ascorbicum</i> . Foram incluídos 22 possíveis sintomas de <i>Acidum malicum</i> , dos quais 2 bastante sugestivos, enquanto para <i>Acidum ascorbicum</i> 16 sintomas poderiam ser atribuídos ao medicamento, com 3 deles bastante sugestivos.

Legendas: ECG: eletrocardiograma; FC: dinamizações centesimais pelo método do fluxo contínuo; AMHB: Associação Médica Homeopática Brasileira; USP: Universidade de São Paulo

bibliográficas especializadas (HOMINFORM – British Library of Homeopathy, HOMEINDEX – Biblioteca Brasileira de Homeopatia), consulta a companhias farmacêuticas, busca manual em livros e revistas, consulta cruzada de referências bibliográficas e contatos com peritos na área, além de informações dos revisores, todos com experiência em pesquisa patogenética ou clínica.

Para a extração das informações de cada ensaio, por 2 revisores independentes, foi usado um formulário especialmente construído, contendo 87 itens sobre medicamentos, voluntários, aspectos éticos, amostra, randomização, mascaramento, controle experimental, registro dos sintomas, efeitos adversos, interpretação dos resultados, número de efeitos patogenéticos publicados e apreciação metodológica global sobre o ensaio patogenético. Na avaliação dos critérios de atribuição causal foram consideradas no formulário as seguintes regras: a) Ocorrência pouco tempo depois do uso do medicamento; b) Intensidade do sintoma; c) Duração do sintoma; d) Peculiaridade ou originalidade do sintoma (idiossincrático); e) Convicção íntima do voluntário de que o sintoma foi causado pelo medicamento; f) Comparação com sintomas produzidos pelo placebo; g) Desaparecimento de sintomas antigos ou atuais durante o ensaio; h) Incidência do sintoma em mais de 1 voluntário (confirmação em outros voluntários), além de outros como o i) Associação de modalidades ou sintomas concomitantes; j) Reaparecimento do sintoma após reexposição. Os estudos foram extraídos por 11 diferentes duplas, variando entre 2 a 45 o número de trabalhos analisados por uma mesma dupla.

Foram analisados os resultados de 156 publicações que descreveram efeitos patogenéticos de 143 medicamentos testados em 2.815 voluntários, sendo identificados no total 20.538 efeitos patogenéticos. Cento e dezesseis EPHs foram publicados em revistas médicas homeopáticas, 13 em anais de congressos, 11 sob a forma de livros e 16 em dissertações, monografias ou boletins informativos de instituições oficiais de pesquisa. Mais da metade dos estudos foi publicada no idioma inglês (54%), vindo a seguir o alemão (21%), holandês (11%), francês (7%), espanhol (4,5%) e por último o português (2,5%). A publicação de EPHs, em todos os idiomas, cresceu quantitativamente ao longo das últimas décadas, em particular na última década analisada (aumento de quase 800% em comparação com a primeira década).

Os medicamentos empregados nos testes foram escolhidos principalmente no reino vegetal (75), seguidos de substâncias extraídas de animais (29), minerais (18), substâncias químicas compostas (14) e drogas convencionais (11). Em 2 estudos foram usadas fontes energéticas e 1 dos estudos mencionou o nome da substância em código. A razão mais frequente para seleção das substâncias decorreu da constatação de efeitos medicinais da substância, em geral do reino vegetal, seguida por efeitos tóxicos em seres hu-

manos. Em 30% dos relatos não foi justificada a escolha da substância. O medicamento testado recebeu uma descrição completa da fonte original de sua preparação em 17 estudos e, destes, apenas 7 forneceram uma descrição precisa da forma como foram preparados (em alguns casos foi mencionado que a preparação do medicamento ocorreu de acordo com a farmacopeia homeopática do país). Não foram relatadas as razões para escolha do medicamento a ser testado em 30% das publicações.

A mediana da amostra foi 15 (média 18), numa faixa de 1 a 103 voluntários. Um único voluntário representou a amostra de 7 estudos e outros 3 usaram 2 experimentadores, um deles o próprio autor do relato. Em 57% das publicações não há menção sobre a faixa etária dos voluntários, enquanto 34% deixam de informar o sexo. As idades variaram de 5 a 76 anos, com participação de 1.169 voluntários do sexo masculino e 857 mulheres. Médicos homeopatas foram os principais investigadores e uma grande proporção de voluntários foi constituída por estudantes de homeopatia. Quinze autores contribuíram para a publicação de 52% dos estudos.

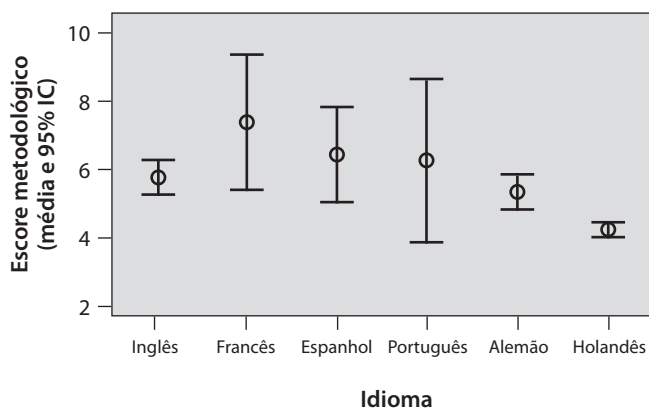
Apesar da tradição, só 64 estudos explicitamente relataram o uso de um diário para anotação dos sintomas pelos voluntários, e, destes, 28 usaram diários abertos, com folhas em branco para registro, enquanto 13 usaram diários semiestruturados, com sugestão apenas das áreas de sintomas. Informações muito importantes para a análise e replicação futura de EPHs não constavam ou não foram coletadas num número significativo das publicações analisadas.

Houve grande variabilidade nos métodos e resultados dos estudos. Observou-se crescimento quantitativo na publicação de ensaios patogenéticos ao longo das décadas, que não foi acompanhado pelo incremento na qualidade metodológica dos estudos, avaliada por índice de qualidade metodológica (IQM), desenvolvido pelo autor principal do estudo, com faixa de escore entre 4 a 16 pontos, e construído a partir de 4 componentes: randomização, mascaramento de voluntários e investigadores, critérios de inclusão e exclusão no EPH e critérios pré-definidos para atribuição causal dos efeitos patogenéticos relatados. Os resultados dos escores foram ordenados em 4 classes: publicações que obtiveram escores 4, 5 e 6 foram consideradas como classe I, as com escores 7,8,9 e 10 foram incluídas na classe II, enquanto as que obtiveram escores 11, 12 e 13 integraram a classe III, sendo a classe IV composta por EPHs com escores compreendidos entre 14 e 16. O cálculo de kappa (k) para os componentes do IQM, na dupla que realizou maior análise conjunta de EPHs, mostrou uma concordância razoável para a ocultação da alocação na randomização (k=0,32), moderada para a geração da sequência na randomização (k=0,49) e boa para os critérios de exclusão (k=0,65) e mascaramento do supervisor (k=0,69), sendo muito boa para a questão sobre randomização (k=0,89) e critérios de inclusão (k=1,0).

Considerando os idiomas em que foram publicados mais de 10 estudos, há uma diferença estatisticamente significativa entre o holandês e os demais ($p=0,001$ para comparações múltiplas de Dunnet), conforme o Gráfico 1.

A média global dos escores dos EPHs analisados na amostra foi de 5,65, com amplo predomínio de estudos de baixa qualidade metodológica (41,5% com escore 4; 34,5% com escore 5-6; 14% com escore 7-8; 4,5% com escore 9-10; 4,5% com escore 12; 1,0% com escore 13), com 76% dos estudos sendo incluídos na Classe I. A randomização foi descrita em apenas 15 estudos, datando o primeiro de 1961, sendo que 9 deles foram publicados entre 1985 e 1995. Somente 2 estudos mencionaram como foi gerada a sequência dos voluntários no ensaio (programa computacional e tabela de números aleatórios). Raros estudos descreveram de forma clara o ocultamento da alocação, em geral por meio de código pré-definido a partir do qual os frascos eram identificados, porém a descrição citava apenas o uso de tais frascos sem a identificação do procedimento específico de ocultamento da alocação. O mascaramento dos voluntários foi descrito em 83 estudos (53%) e o dos supervisores em 51 estudos (33%). O duplo-mascaramento foi registrado em 41 estudos (26%), enquanto o mascaramento exclusivo dos voluntários em 33 EPHs (21%). A verificação do conhecimento pelos voluntários, após o término da administração do medicamento, sobre a substância por eles usada, quando o placebo também foi administrado concomitantemente a outros membros do grupo ou ao próprio voluntário em momentos diferentes, não foi relatada em nenhum ensaio.

Gráfico 1. Média dos escores metodológicos por idioma de publicação

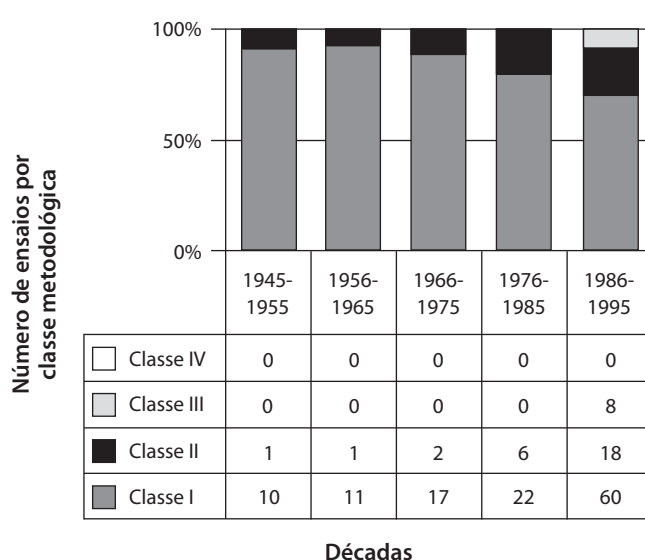


A qualidade metodológica dos EPHs publicados mostra uma tendência ao surgimento de estudos de melhor qualidade metodológica no decorrer das diferentes décadas ($r_s=0,218$; $p=0,006$) bem como pequeno crescimento nos estudos de melhor qualidade metodológica nas duas últimas décadas, conforme mostra o Gráfico 2.

Os critérios de inclusão não foram citados em 78% das publicações. Naquelas em que foram mencionados, se basearam na história clínica (94%) e em exames complementares (53%), seguido da aplicação de questionários de qualidade de vida e questionários psicológicos (11,7% cada). A avaliação do estado de saúde antes da admissão dos voluntários não foi relatada em 65% deles. Em 134 publicações (86%) não foram mencionados critérios para selecionar os efeitos ou sintomas atribuídos exclusivamente ao medicamento testado (efeitos patogênicos) de outros sintomas que poderiam não estar relacionados ao medicamento homeopático administrado. Entre os critérios de avaliação de efeitos patogênicos empregados nos estudos de melhor qualidade, destacaram-se a incidência do sintoma em mais de 1 voluntário (33%), seguido da intensidade do sintoma e sua peculiaridade ou originalidade (ambos com 28%). Os escores metodológicos dos estudos apresentaram correlação positiva com o tamanho da amostra ($r_s=0,287$; $p<0,001$) e com a percepção de confiabilidade dos revisores ($r_s=0,375$, $p<0,001$), sendo porém negativa para o número de efeitos por voluntário ($r_s=-0,204$; $p=0,011$).

A evolução dos indicadores responsáveis pelo escore final do IQM nas cinco décadas analisadas mostra um crescimento no uso do mascaramento ao longo dos

Gráfico 2. Evolução da qualidade metodológica nas décadas de 1945 a 1995 (%)

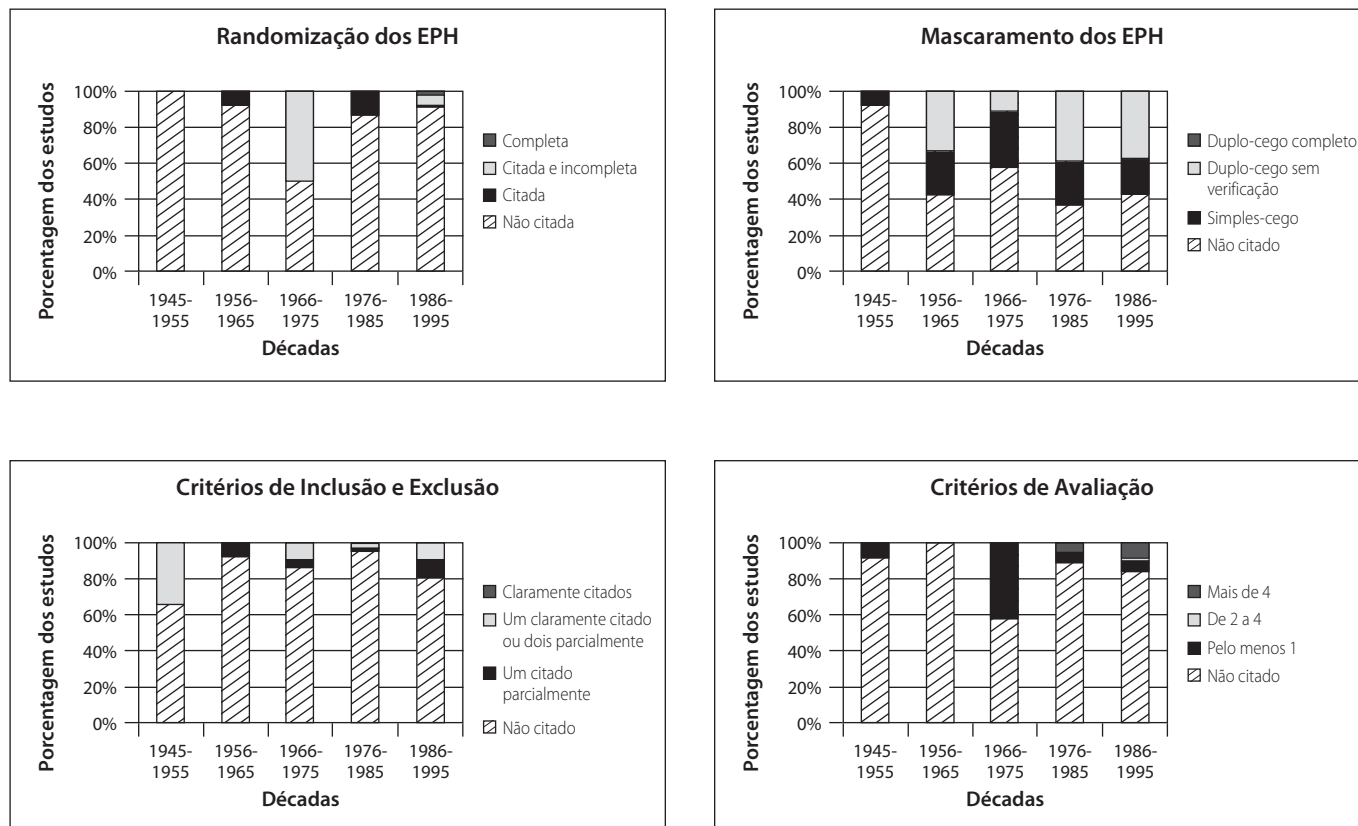


anos, bem como na descrição dos critérios de avaliação do sintoma para atribuição de causalidade, mais evidente nas duas últimas décadas (Gráfico 3). Os estudos foram de pequeno tamanho, com mediana 15, realizados frequentemente com voluntários vinculados à aprendizagem da homeopatia. Observou-se correlação positiva entre os escores metodológicos no IQM e o tamanho da amostra ($r_s=0,287$; $p<0,001$). A mediana de duração dos ensaios foi de 44 dias, nos 99 estudos que a informaram (média 82, moda 14, desvio-padrão 108). Foi difícil estimar, em alguns casos, a duração exata do estudo pela ausência de informações mais precisas. Ela variou entre 1 dia a 18 meses, sendo que em alguns casos os voluntários continuavam com a auto-observação e descreviam seus sintomas vários meses após o uso do medicamento, os quais eram incluídos como sendo patogenéticos. A duração do estudo foi correlacionada positivamente com o número médio de efeitos patogenéticos por voluntário ($r_s=0,216$; $p=0,031$). Os estudos de melhor qualidade metodológica tiveram menor duração do que os de pior qualidade, embora estatisticamente insignificante. Placebo foi usado em 56% das publicações, mas frequentemente os sintomas produzidos não foram usados na comparação e alguns investigadores progressivamente abandonaram o seu uso. In-

formações muito importantes para a análise e replicação futura de EPHs não constavam ou não foram coletadas num número significativo das publicações analisadas.

A maior parte dos EPHs consistiu de estudos quase-experimentais do tipo antes-depois, com ou sem grupos paralelos que faziam uso de placebo, embora seja notável a tendência mais recente de realização de estudos experimentais randomizados e placebo-controlados, 14 deles com cruzamento. Apenas 22 estudos incluíram um período de observação sem o uso de qualquer medicamento ou placebo antes de iniciar o ensaio, enquanto outros 25 fizeram uso de placebo no período de observação prévia. Destes estudos, 5 fizeram observação prévia com e sem placebo. Entre os 11 melhores estudos, 9 se valeram do período de observação prévia para treinamento e comparação posterior dos sintomas manifestados pelos voluntários. Em 56 estudos foi usado grupo comparativo, embora seja difícil em alguns casos a afirmação de que efetivamente tenha se dado uma comparação em função da intenção de uso do placebo apenas para gerar maior atenção entre os voluntários. Apenas 48 dos relatos descreveram uma entrevista inicial com os voluntários (anamnese com queixas atuais ou antecedentes patológicos), porém raramen-

Gráfico 3. Evolução dos componentes individuais do IQM nas 5 décadas (em %)



te especificavam sua duração ou conteúdo. Entrevistas de seguimento foram mencionadas em 31 relatos, enquanto que 117 se abstiveram de comentar sua existência.

Com exceção de 3 publicações (2%), todas relataram a ocorrência de efeitos patogênicos atribuíveis ao medicamento testado, independentemente do tipo de medicamento, diluição usada e número de voluntários. Em média, foram descritos 132 efeitos por publicação, variando de 0 a 1.100 sintomas, com mediana de 88. Cada voluntário gerou, em média, 7,3 sintomas. Uma apreciação geral dos vários estudos mostra uma alta incidência de sintomas comuns e gerais, como irritabilidade, tristeza, cefaleia, alterações cutâneas, sintomas digestivos e relacionados ao sono. A maioria dos eventos ocorreu na primeira semana após o uso do medicamento, mas foram descritos (em 36 publicações) relatos de sintomas com aparecimento tardio, muitas semanas após o início do estudo. Em geral, os efeitos eram de curta duração (horas ou poucos dias).

O número médio de efeitos patogênicos por voluntário foi negativamente correlacionado com a ausência de randomização ($r_s = -0,203$; $p = 0,012$), mascaramento ($r_s = -0,171$; $p = 0,034$) e tamanho da amostra ($r_s = -0,356$; $p < 0,001$). A incidência de efeitos patogênicos, em geral leves e sem riscos sérios à saúde, foi observada em mais de 80% dos voluntários, com tendência a estar inversamente associada com a qualidade metodológica dos estudos. Ensaio de qualidade superior produziram menos efeitos patogênicos quando comparados a ensaios de menor qualidade metodológica.

No total, 769 voluntários atuaram como controles, e o placebo foi usado em 56% dos experimentos. Em cerca de 16% dos ensaios houve uma fase preliminar com uso de placebo. O placebo foi descrito como completamente indistinguível do medicamento ativo em 33 ensaios (21%). O uso de placebo homeopático (diluído e dinamizado), preparado conforme a farmacotécnica homeopática, foi relatado em apenas um estudo, publicado em 1952. O placebo foi usado com várias finalidades: controle para comparação, instrumento para aumentar a consciência dos voluntários e para eliminar sintomas semelhantes ocorridos no grupo em uso do medicamento.

Abandono do estudo pelos voluntários foi relatado em 34 publicações, sendo em geral muito baixo. Nos estudos de classe 3 foram descritos abandonos em 50% deles, com uma incidência média de 10% dos voluntários (18/179), sendo atribuído a efeitos adversos em apenas 1,1% dos casos. Já nos estudos de classe 2, ocorreu desistência em 18,6% dos voluntários e em 12 dos 28 estudos, sendo novamente de 1,1% o percentual de abandonos por efeitos adversos (12/1113). Na classe 1, foram registrados abandonos em 22 estudos dos 120 (18,3%) e em 6,1% dos voluntários, com 2% dos abandonos atribuídos a efeitos adversos. No contexto dos EPHs,

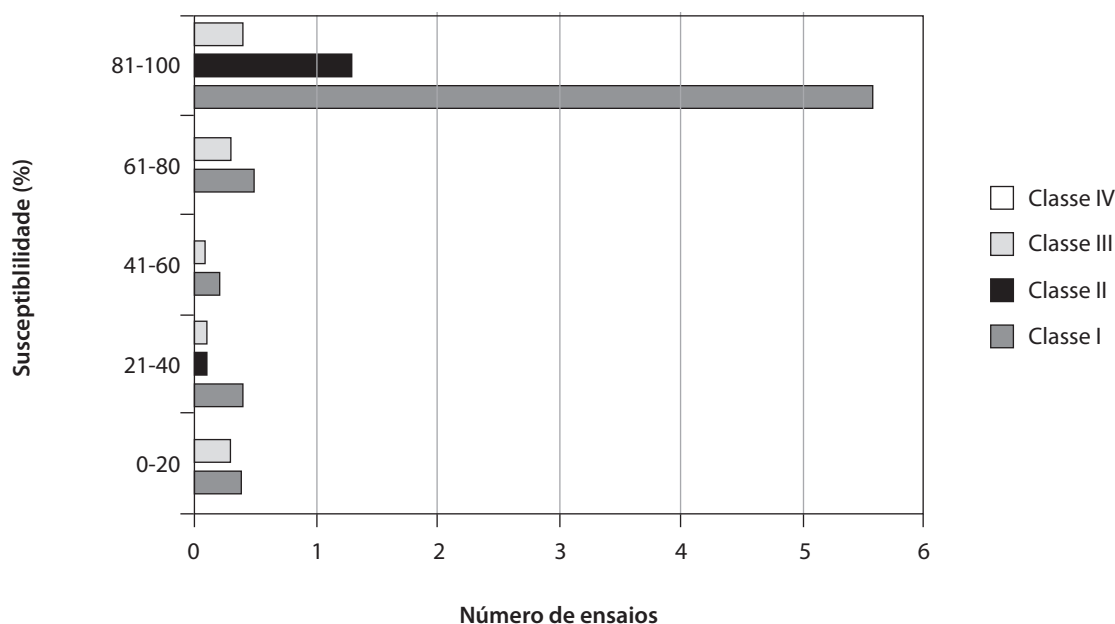
entretanto, torna-se bastante difícil esta distinção, pois efeitos patogênicos são, por definição, esperados e desejados, o que contraria a definição tradicional de efeitos adversos como indesejáveis causas de sofrimento.

Uma análise comparativa das principais características dos melhores estudos publicados (escores 12 e 13) com igual número de publicações que obtiveram o menor escore (4), escolhidas aleatoriamente por sorteio após pareamento do ano de publicação, mostrou que os estudos de pior qualidade metodológica não relatam uso de placebo, período de pré-observação e critérios de julgamento, produzindo 2 vezes mais sintomas que os melhores. Adicionalmente, a amostra estudada incluiu apenas delineamentos quase-experimentais do tipo antes-depois, com produção de efeitos patogênicos pela totalidade de voluntários que receberam o medicamento.

A susceptibilidade dos indivíduos à exposição de medicamentos homeopáticos foi variável, embora tenha sido observada, em todas as décadas, uma alta porcentagem de estudos em que todos os voluntários apresentaram sintomas atribuídos ao medicamento homeopático administrado. Em média, 84% dos voluntários que fizeram uso de medicamentos homeopáticos nas experimentações apresentaram 1 ou mais sintomas, sendo 100% a mediana dos 97 estudos em que foi possível calcular a sensibilidade dos voluntários aos medicamentos administrados. Em apenas 1 dos estudos foi mencionada, explicitamente, a inexistência de qualquer sintoma que pudesse ser atribuído ao medicamento testado. O Gráfico 4 mostra a taxa de susceptibilidade dos voluntários em relação à classe metodológica dos EPHs:

Os resultados da revisão sistemática acima relatados oferecem um panorama dos EPHs publicados até 1995. Na discussão que se seguiu à sua publicação, foi questionado se não teria havido por parte dos autores excesso de rigor [46]. A tendência percebida na própria revisão mostra a melhoria na qualidade metodológica dos EPHs na última década, não tendo sido incluída naquela amostra, por exemplo, estudos com duplo cruzamento e que se valerem de diversos filtros para a seleção dos efeitos patogênicos, como o relatado por Fisher e Dantas [44], e que apontaram sintomas provavelmente associados aos medicamentos testados. Por outro lado, parece ser muito pouco razoável, ou bastante desproporcional, acreditar que todos os milhares de sintomas relatados nos EPHs sejam fruto da fantasia, de estados alterados de consciência ou consistam de meras invenções dos voluntários. Apesar da grande subjetividade que envolve a geração de resultados nos EPHs e, portanto de sua alta complexidade, é digno de nota o esforço demonstrado por um grupo de homeopatas, ao longo da história, para aprimorar e tornar cada vez mais objetivos os resultados obtidos em tais ensaios, para torná-los válidos e confiáveis, além de úteis para o benefício dos pacientes.

Gráfico 4. Porcentagem de voluntários sensíveis segundo a classe metodológica



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A validade e a confiabilidade das informações produzidas a partir de ensaios patogenéticos homeopáticos é fundamental para o êxito da prática clínica e da pesquisa em homeopatia. Os EPHs foram uma contribuição original da homeopatia, no campo da ciência médica experimental, para identificar alterações predominantemente psíquicas, e secundariamente físicas, induzidas por medicamentos ultradiluídos e succussionados em voluntários aparentemente saudáveis. A descoberta precoce de mudanças sensoriais, altamente subjetivas, num determinado paciente ainda sem as manifestações clínicas da doença, pode ser a chave para a prescrição de um medicamento homeopático que venha a corrigir rapidamente o desvio pressentido da normalidade, ainda sob a forma de uma sensação, levando à desejada prevenção secundária. Tais manifestações, habitualmente, não constam dos relatos de intoxicações, nem tampouco dos modernos estudos de fase 1 para teste de drogas, dos quais os EPHs podem ser considerados como precursores.

Entretanto, desde Hahnemann se tem advogado a possibilidade de prescrição de substâncias utilizadas como medicamentos que são capazes de produzir efeitos nocivos nos seres humanos, sem a necessidade de realização de EPHs, que exigem uma grande capacidade de organização, recursos humanos qualificados e investimento financeiro. No Brasil, por exemplo, Costa já utilizava, em 1960, a estreptomina no tratamento de vertigens nos seus pacientes,

com base nos efeitos adversos da droga [47]. Mais recentemente, tem sido proposto de forma sistemática por Teixeira [48] a transformação de fármacos modernos, que apresentam efeito rebote ou reações paradoxais, em novos medicamentos homeopáticos que poderiam estimular reações orgânicas curativas.

Hahnemann, em 1810, significativamente deu o título de *Organon da arte racional de curar* à primeira edição do livro-base da homeopatia (*Organon*, segundo o Dicionário Houaiss, significa um meio ou instrumento para o pensamento correto e para a verdadeira ciência). Enquanto arte racional de curar, a homeopatia não pode prescindir da crítica sistêmica e sistematizada sobre as suas concepções e práticas, por meio da discussão aberta e fundamentada. Neste contexto, adquire especial significado a incorporação dos conhecimentos da lógica clínica homeopática, que neste artigo foi aplicada para apreciar a relevante e sensível questão da confiabilidade e validade das informações obtidas em EPHs.

Aude sapere! registrou Hahnemann como subtítulo da segunda edição do seu *Organon*. No quebra-cabeça da homeopatia, em interessante analogia de Reilly [49], ainda faltam muitas peças para serem descobertas e adequadamente posicionadas, para fazer sentido e dar coerência ao conjunto de fatos acumulados ao longo de mais de 200 anos por competentes e honestos médicos que se valem da homeopatia, e cientistas que tentam desvendar os seus segredos.

REFERÊNCIAS

1. Dantas F. Lógica clínica homeopática. Rev Homeop. 1991; 56:48-54.
2. Waisse-Priven S. Hahnemann: um médico de seu tempo: articulação da doutrina homeopática como possibilidade da medicina do século XVIII. São Paulo: Educ/Fapesp; 2005.
3. Haehl R. Samuel Hahnemann: his life & work. New Delhi: B Jain; 1983.
4. Dantas F. How can we get more reliable information from homeopathic pathogenetic trials? A critique of provings. Br Hom J. 1996; 85:230-6.
5. Lindsley BT. Pioneers of homeopathy. Philadelphia: Boericke & Tafel, 1897.
6. Hahnemann S. Organon da arte de curar. 6a ed. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann; 1995.
7. Mure B. Patogenesia brasileira e doutrina da Escola do Rio de Janeiro. São Paulo: Roca, 1999.
8. União Americana de Experimentadores. Sugestões para a experimentação de substâncias no homem são. Selecta Hom. 2001; 9:23-38.
9. The Medical Investigation Club of Baltimore. A pathogenetic materia medica. Philadelphia: Boericke & Tafel; 1895.
10. Bellows HP. The test drug-proving of the O.O. & L. Society: a reproving of Belladonna being an experimental study of the pathogenic action of that drug upon the healthy human organism. Boston: The O. O. & L. Society; 1906.
11. Allen TF. The Encyclopedia of Pure Materia Medica. New Delhi: Jain Publishers, 1982.
12. Jouanny J. Contribution à l'étude de la fiabilité des pathogenesies. Lyon: Boiron, 1983.
13. Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. New Eng J Med. 1968; 279:678-9.
14. Nony P, Boissel JP, Girard P, et al. The role of an initial single-blind placebo period in phase I clinical trials. Fundam Clin Pharmacol. 1994; 8:185-7.
15. Sibille M, Deigat N, Olganier V, Durand DV, Levrat R. Adverse events in phase one studies: a study in 430 health volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 1992; 42:389-93.
16. Rosenzweig P, Brohier S, Zipfel A. The placebo effect in healthy volunteers: influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies. Clin Pharmacol Ther. 1993; 54:578-83.
17. Clover AM, Campbell AC, Jenkins MD. Report on a proving of Pulsatilla 3x. Br Hom J. 1980; 69:134-49.
18. Walach H. Does a highly diluted homeopathic drug act as a placebo in healthy volunteers? Experimental study of belladonna 30C in double-blind crossover design - a pilot study. J Psych Research. 1993; 37:851-60.
19. Dantas F. Incidência de efeitos patogenéticos não-farmacológicos e triviais numa amostra de estudantes de medicina. Rev Homeop. 2004; 69:5-10.
20. Dantas F. Nécessité d'améliorer la fiabilité de l'information en homéopathie: évaluation critique des "provings". L'Homéopathie Européenne. 1997; 4:17-22.
21. Dantas F. Como podemos obtener información más confiable de los estudios de patogenesias? Una crítica a las experimentaciones puras. Bol Mex Hom. 1997; 30:61-8.
22. Dantas F. Como podemos obter informações mais confiáveis de ensaios patogenéticos homeopáticos? Uma crítica das experimentações. Rev Homeop. 1998; 63:45-51.
23. Cardoso L. Formalium. Annaes de Medicina Homeopathica 1901; 3:225-35.
24. Ribeiro Filho A. A patogenesia da Carnauba (Corypha cerifera). Hom. Brasileira. 2000; 6:111-6 [reimpressão de Alfredo Maia, 1904, in Annaes de Medicina Homeopathica].
25. Ribeiro Filho A. Orysa mucida. Rev Homeop. 2002; 67:55-62 [reimpressão de Dias da Cruz, in Annaes de Medicina Homeopathica, 1912].
26. Pozetti GL. Variedades brasileiras de Lycopodium clavatum L. Rev. Homeop. 1984; 163:11-3.
27. Dantas F. Experimentação patogenética: abordagem metodológica. Rev. Homeop. 1986; 171:33-40.
28. Dantas F. Expérimentations pathogenétiques: abord methodologique. Homéopathie. 1987; 5:49-54.
29. Marim M. Brosimum gaudichaudii: Experimentação Pura. São Paulo: Organon; 1998.
30. Marim M, Moreira VMS, Sommer M, et al. Protocolo de pesquisa para revisão bibliográfica das patogenesias. Rev Homeop. 1997; 62:70-7.
31. Beier M, Cruz ACG, Araújo JL, Vieira MF, Peixoto SP. Reflexões éticas sobre a auto-experimentação de Molybdenium metallicum e sua aplicação clínica. Revista de Homeopatia 2014; 77:48.
32. Caixeta AB. Experimentação homeopática da Riboflavina: resultados cardio-seletivos. Rev. do IHB. 1988; 128:22-7.
33. Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética. Rev Homeop. 1988; 53:4-62.
34. Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética II. Rev Homeop. 1992; 57:29-89.
35. Vieira AAL, Adams SR, Dornelles E, Santos MLS, Sartori O, Ramos UNO (Sociedade Gaúcha de Homeopatia - Curso de Especialização em Homeopatia). Hydrocyanic acidum. Rev. Homeopatia (AMHB). 1997; 1:66-80.
36. Marim M, Ribeiro Filho A, Frota ES, Sommer M, Salmeron CRQ, Miranda FCR, Gamarra JS (Associação Médica Homeopática Brasileira - Comissão de Pesquisa). Brosimum gaudichaudii. Rev. Homeopatia (AMHB) 1999; 3:76-111.
37. Marim M, Armani M, Forneck MEM, Rita R, Adams S (Associação Médica Homeopática Brasileira - Comissão de Pesquisa). Bothrops jararacussu. Rev. Homeopatia (AMHB) 1999; 3:47-74.
38. Adams S, Azambuja R, Britto C, Sommer M. Hura brasiliensis: relato de experimentação brasileira contemporânea. Rev. Homeopatia (AMHB) 2002; 4: 27-61.
39. Rosenbaum P, Waisse-Priven S, Paula A, Magalhães T. Lapis lazuli, a proving. Cult. Homeop. 2003; 3:1-12 [separata].
40. Rosenbaum P, Waisse-Priven S, Mansour MA, Estévez A, Nunes NA, Mangolini FS. Experimentação de Piritá Dourada. Cult. Homeop. 2003; 5:81-99.
41. Teixeira MZ. Experimentação patogenética homeopática breve como método didático. Rev Homeop. 2004; 69(1/4):63-76.
42. Teixeira MZ. Brief homeopathic pathogenetic experimentation: a unique educational tool in Brazil. Evid Based Complement Alternat Med. 2009; 6:407-14.
43. Albuquerque PEA, Carneiro SMTGP, Rodrigues MRL, Nechar RMC. Sintomas patogenéticos da serotonina: relato de um grupo de auto-experimentadores. Rev Homeop. 2010; 73(3/4):1-6.
44. Fisher P, Dantas F. Homeopathic pathogenetic trials of Acidum malicum and Acidum ascorbicum. Br Hom J. 2001; 90(3):118-25.
45. Dantas F, Fisher P, Walach H, et al. A systematic review of homeopathic pathogenetic trials published from 1945 to 1995. Homeopathy. 2007; 96(1):4-16.
46. Sherr J, Quirk T. Systematic review of homeopathic pathogenetic trials: an excess of rigour? Homeopathy. 2007; 96:273-5.
47. Costa, Roberto de A. Utilização homeopática da estreptomicina: toxicologia do sulfato de estreptomicina. Rev. Homeop. 1960; 10:11-4.
48. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. Eur J Integr Med. 2013; 5: 270-8.
49. Reilly D. The puzzle of homeopathy. J Altern Complement Med. 2001; 7 Suppl 1:S103-9.

RESUMO

Os ensaios patogenéticos homeopáticos buscam descobrir sintomas específicos e característicos que se manifestam em indivíduos aparentemente saudáveis, expostos a medicamentos homeopáticos, para que possam ser utilizados na comparação com os sintomas dos pacientes. Ao definir as diretrizes metodológicas para sua realização, Hahnemann deixou claro que deveriam ser o produto de estudos rigorosos para evitar qualquer conjectura em seus resultados. Com o avanço nos métodos científicos, também têm sido propostas novas diretrizes para sua realização, que são incorporadas aos estudos atuais. Autores brasileiros têm oferecido valiosas contribuições científicas para o desenvolvimento dos ensaios patogenéticos homeopáticos, com realização de estudos originais ou inovações na área metodológica. A validade e a confiabilidade das informações produzidas a partir de ensaios patogenéticos homeopáticos são fundamentais para o êxito da prática clínica em homeopatia.

ABSTRACT

Homeopathic pathogenetic trials (HPTs) are designed to identify specific and characteristic symptoms in apparently healthy individuals, after having been exposed to homeopathic medicines, so that the latter might be indicated following comparison to the patient's symptoms. The original methodological guidelines for HPTs were defined by Hahnemann, who advocated rigorous methods likely to lead to conclusions free from any conjecture. With the advances in scientific methods, new guidelines were also proposed to improve the methodological quality of HPTs. Relevant scientific contributions were made by Brazilian researchers to develop this field, resulting in the publication of original studies or innovations on its methods. The validity and reliability of the clinical information acquired from HPTs are fundamental for the success of homeopathic clinical practice.