

UNIVERSIDADE PAULISTA

HOMEOPATIA NA ONCOLOGIA EXPERIMENTAL:
revisão sistemática

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutora em Patologia Ambiental e Experimental.

ANDREZA PEREIRA DOS SANTOS

São Paulo
2018

UNIVERSIDADE PAULISTA

HOMEOPATIA NA ONCOLOGIA EXPERIMENTAL:
revisão sistemática

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutora em Patologia Ambiental e Experimental.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Leoni Villano Bonamin

ANDREZA PEREIRA DOS SANTOS

São Paulo

2018

Santos, Andreza Pereira dos.
Homeopatia e câncer: revisão sistemática / Andreza Pereira dos Santos. – 2018.
50 f. : il. color.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista, São Paulo, 2018.

Área de concentração: Modelos Experimentais em Patologia e Toxicologia.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Leoni Villano Bonamin.

1. Câncer. 2. Oncologia. 3. Experimental. 4. Revisão sistemática.
I. Bonamin, Leoni Villano (Orientadora). II. Título.

ANDREZA PEREIRA DOS SANTOS

HOMEOPATIA NA ONCOLOGIA EXPERIMENTAL:
revisão sistemática

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutora em Patologia Ambiental e Experimental.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

/ /
Prof.^a Dr.^a Leoni Villano Bonamin (Orientadora)
Universidade Paulista – UNIP

/ /
Prof.^a Dr.^a Dacle Juliani Macrini
Universidade Paulista – UNIP

/ /
Prof. Dr. Vinicius Cestari do Amaral
Universidade Paulista – UNIP

/ /
Prof.^a Dr.^a Silvia Regina Kleeb
Universidade Metodista de São Paulo – Metodista

/ /
Prof.^a Dr.^a Fabiana Rodrigues de Santana
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

RESUMO

Introdução: De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2020 o número estimado de novos casos de câncer aumentará para 16 milhões, sendo 10 milhões de mortes esperadas. Em alguns países, como Índia, a homeopatia tem sido utilizada como terapia complementar e alternativa para o tratamento de diferentes tipos de células tumorais. Muitos aspectos ligados à atividade biológica das altas diluições vêm sendo demonstrados por diferentes grupos de pesquisa, mas os efeitos desses medicamentos em células tumorais ainda permanecem pouco elucidados.

Objetivos: A meta foi avaliar crítica e sistematicamente os aspectos metodológicos e os resultados obtidos, ítems fundamentais na elucidação dos mecanismos de ação das formulações homeopáticas usadas em Oncologia. **Métodos:** Foram selecionados 91 artigos originais, publicados entre 2002 e 2018, escritos na língua inglesa e indexados no banco de dados do PubMed. Para a análise sistemática os critérios de exclusão qualitativos foram aplicados em uma segunda seleção, de onde restaram 22 artigos para análise. Os critérios de seleção foram: 1) artigos de revisão; 2) artigos de avaliação clínica em humanos ou veterinária, 3) artigos que não estivessem na plataforma PubMed, mais antigos que 2002 ou que não estivessem na língua inglesa. A análise crítica dos artigos selecionados seguiu os critérios descritos pelo “PRISMA”.

Resultados: Na análise sistemática dos trabalhos selecionados, observou-se que a Ásia é o continente com maior número de artigos e autores, com especial foco na Índia, onde a prática clínica é bastante consolidada e institucionalizada. Alguns dos artigos selecionados mostram aspectos inovadores do ponto de vista metodológico e podem ser ponto de partida para novas linhas de pesquisa. Nota-se, em função do tempo, a melhoria progressiva da qualidade e do rigor metodológico dos trabalhos, o que permite discernir quais são os fatores mais e menos importantes para o resultado final. **Conclusão:** A revisão sistemática dos artigos selecionados, submetidos a critérios de inclusão e exclusão e à análise minuciosa da metodologia, foi uma maneira eficaz de se observar a confiabilidade dos dados disponíveis na literatura, além de revelar aspectos importantes para o aprimoramento de pesquisas futuras na área, sobretudo quanto ao refinamento metodológico e ao impacto dos dados obtidos na orientação de políticas públicas envolvendo o uso da homeopatia como terapia complementar na oncologia.

Palavras-Chave: Câncer. Revisão crítica. Modelos experimentais. *In vivo*. *In vitro*.

ABSTRACT

Introduction: According to the World Health Organization (WHO), in 2020 the estimated number of new cases of cancer will increase to 16 million, with 10 million expected deaths. In some countries, such as India, homeopathy has been used as complementary and alternative therapy for the treatment of different types of tumor cells. Many aspects related to the biological activity of high dilutions have been demonstrated by different research groups, but the effects of these drugs on tumor cells remain poorly elucidated. **Objectives:** The goal was to evaluate, critically and systematically, the methodological aspects and the results obtained, fundamental items in the elucidation of the mechanisms of action of homeopathic formulations used in oncology. **Methods:** 91 original articles were selected, being all published between 2002 and 2018, written in the English language and indexed in the PubMed database. For the systematic analysis, the qualitative exclusion criteria were applied in a second selection, from which 22 articles were left for analysis. The exclusion criteria were: 1) review articles; 2) human or veterinary clinical evaluation articles, 3) articles that were not on the PubMed platform, older than 2002 or were not written in the English. The critical analysis of the selected articles followed the criteria described by "PRISMA". **Results:** In the systematic analysis of the selected papers, it was observed that Asia is the continent with the greatest number of articles and authors, with a focus on India, where clinical practice is well established and institutionalized. Some of the selected articles show innovative aspects from a methodological point of view and may be the starting point for new lines of research. It is possible to observe the progressive improvement of the quality and the methodological accuracy of the work, which allows to discern which are the most (and less) important methodological factors to reach sound conclusions. **Conclusion:** The systematic review of selected articles, submitted to inclusion and exclusion criteria and to the detailed analysis of the methodology is an effective way of observing the reliability of the data available in the literature, besides revealing important aspects for the improvement of future studies in the area, regarding the methodological refinement and the impact of the obtained data in the orientation of public policies involving the use of homeopathy as complementary therapy in oncology.

Keywords: Cancer. Critical review. Experimental models. *In vivo*. *In vitro*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Número de artigos selecionados: 91 artigos na somatória da primeira seleção e 22 artigos na segunda seleção acordo com os critérios de inclusão e exclusão	14
Figura 2 – Distribuição geográfica das autoria, observadas entre os 22 artigos selecionados	15
Figura 3 – Categorias de medicamentos altamente diluídos e sua distribuição nos estudos selecionados para análise. DH = diluição homeopática; TM = tintura mãe..	15
Figura 4 – Medicamentos mais usados nos estudos analisados.....	16
Figura 5 – Tempo de exposição das células mantidas em cultura (<i>in vitro</i>) aos medicamentos testados, para que fossem feitas as análises de citotoxicidade e/ou das funções celulares	17
Figura 6 – Frequência de exposição das células aos medicamentos (<i>in vitro</i>)	18
Figura 7 – Distribuição dos artigos selecionados segundo a linhagem celular utilizada, tanto <i>in vitro</i> quanto <i>in vivo</i>	19
Figura 8 – Distribuição dos modelos experimentais (<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>) segundo a espécie de origem das células tumorais	20
Figura 9 – Proporção de estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> realizados em cego ou abertos... <td>20</td>	20
Figura 10 – Controles utilizados em modelos <i>in vitro</i>	21
Figura 11 – Controles utilizados em modelos <i>in vivo</i>	21

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Relação geral dos estudos selecionados sobre o uso medicamentos homeopáticos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> em diversas preparações	23
Quadro 2 – Relação dos estudos sobre a ação antitumoral medicamentos homeopáticos <i>in vitro</i> e análise da qualidade metodológica	32
Quadro 3 – Relação dos estudos sobre a ação antitumoral de preparações homeopáticas <i>in vivo</i> e análise da qualidade metodológica.....	38

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 OBJETIVOS	11
3 MÉTODOS.....	12
3.1 Seleção de artigos	12
3.2 Análises dos artigos.....	12
4 RESULTADOS	14
4.1 Achados iniciais.....	14
4.2 Distribuição geográfica dos grupos de pesquisa envolvidos	14
4.3 Medicamentos	15
4.4 Tempo de Exposição aos medicamentos	16
4.5 Proporções dos medicamentos no meio de cultura.....	17
4.6 Frequência de administração dos medicamentos	17
4.7 Linhagens Celulares utilizadas <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	19
4.8 Qualidade metodológica dos estudos.....	20
4.9 Resultados e eficácia.....	22
5 DISCUSSÃO.....	41
6 CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

O câncer é considerado uma categoria de doenças graves que acomete 13% de mortes no mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e da União Internacional contra o Câncer, em 2020 o número estimado de novos casos aumentará para 16 milhões, sendo 10 milhões de mortes esperadas (CIRIA et al., 2013), e os dados apontam que o câncer pode estar associado em 5 a 10% a fatores genéticos, ambientais e nutricionais (FLORES PÉREZ et al., 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) vem apoioando há décadas a incorporação de práticas alternativas de tratamentos nos sistemas de saúde. A decisão da escolha por serviços de saúde é considerada uma questão individual, estando associada ao estilo de vida, influências sociais e condições socioeconômicas, incluindo acesso desigual aos serviços de saúde (GHOSH et al., 2014). Sabe-se que nos Estados Unidos, 20 a 60% dos pacientes recorrem ao uso do tratamento da medicina complementar e alternativa (CAM) associada ao tratamento convencional, na Áustria uma estimativa de 27% dos pacientes com câncer busca a medicina complementar e alternativa (FRASS et al., 2015).

A homeopatia, em especial, é uma técnica médica bicentenária, considerada uma prática tradicional que apresenta custo baixo, vasto alcance e aceitação social convincente (PUSTIGLIONE et al., 2017). Nas últimas décadas, vem sendo considerada como um recurso bastante popular entre as CAMs (*Complementary and Alternative Medicine*), usado por pacientes que buscam tratar o câncer visando, ao mesmo tempo, promover o bem-estar físico e emocional, proporcionando alívio dos sintomas da doença e de eventuais tratamentos convencionais (BANERJI; BANERJI, 2012). Na Ásia, sobretudo Índia e Paquistão, a homeopatia é a terapia médica mais comum, sendo reconhecida pelo governo indiano desde 1973, através do Conselho Central de Homeopatia (CCH). Hoje, há um número expressivo de universidades indianas que ensinam homeopatia de forma curricular e de hospitais que utilizam a homeopatia na sua prática diária (FRENKEL, 2015). De fato, é na Índia onde a homeopatia encontra seu mais alto grau de institucionalização; segundo o relatório do ministério AYUSH 2016-2017 (ramo do ministério da saúde indiano), 26 projetos de pesquisa estratégicos envolvendo homeopatia foram contemplados com verbas concedidas pelo governo indiano nesse período (INDIA, 2017).

A ciência homeopática foi formulada originariamente na Alemanha, no final do século XVIII e vem sendo desmistificada e seriamente aplicada na clínica médica ao longo dos séculos, mesmo baseada em conceitos diferentes da medicina convencional (TEIXIERA, 2017). Recentemente, com o avanço da pesquisa básica, parte dos mecanismos de ação tem sido revelada, sobretudo no que diz respeito às propriedades físico-químicas dos medicamentos e os efeitos epigenéticos observados *in vivo* e *in vitro* (KHUDA-BUKHSH, 2017; BONAMIN et al., 2010; MARZOTTO et al., 2016; BONAMIN, 2017; KLEIN et al., 2018; GUEDES et al., 2018).

No tratamento do câncer, a homeopatia é usada visando a substituição total ou parcial de medicamentos convencionais. Para isso, desde 2012 foram criados protocolos a fim de facilitar e padronizar essa abordagem (BANERJI; BANERJI, 2012). Uma pesquisa de reanálise de dados de pacientes com câncer, tratados em um hospital suíço, que fizeram o uso da homeopatia como tratamento alternativo, mostrou que o tempo de sobrevida, calculado a partir do momento do diagnóstico das metástases, foi diferente em ambos os grupos. No grupo de pacientes considerados *controle*, os dados foram obtidos a partir de pacientes com os mesmos tipos de câncer presentes no grupo *homeopatia*. Os resultados mostram que o tempo de sobrevida foi menor nos pacientes do grupo *controle* (GLEISS et al., 2016).

Trabalhos na área da oncologia experimental têm despontado na literatura desde o início dos anos 2000, conforme apontado no Quadro 1, mostrando que medicamentos homeopáticos podem modular o crescimento de tumores *in vivo* ou *in vitro*, em culturas simples de células tumorais. Contudo, mesmo que novos artigos com esse enfoque tenham despontado na literatura, ainda faltam análises sistemáticas sobre seu conjunto, a fim de se reconhecer os *prós* e *contras*, caracterizar o que já está bem definido do ponto de vista fenomenológico e o que ainda não está totalmente esclarecido. Entende-se que tal abordagem seja necessária para referenciar o uso que já se faz dessa modalidade terapêutica, complementar ao tratamento do câncer, em diferentes países, conforme descrito acima. Essa é a principal motivação dessa revisão sistemática.

A metodologia aplicada nesse trabalho seguiu a revisão das diretrizes “PRISMA” (Principais Itens para relatar revisões Sistemáticas e Meta-Análises), para verificar criticamente avanços conceituais e práticos da revisão sistemática (MOHER et al., 2009). Trata-se de uma “revisão sistemática”, pois utiliza métodos para

identificar, selecionar e avaliar, de forma crítica, pesquisas relevantes, coletando e analisando dados.

Nesta revisão, os dados foram colhidos de forma primária, ou seja, não se trata de atualização. O uso do protocolo PRISMA como guia teve como objetivo refinar e aprimorar a descrição dos achados obtidos, para que os fatores mais relevantes associados à qualidade metodológica fossem devidamente revelados, de forma a apontar as necessidades para os estudos futuros nessa área do conhecimento.

2 OBJETIVOS

O objetivo desta revisão foi analisar criticamente artigos facilmente acessíveis na literatura científica nos últimos 16 anos sobre estudos dos efeitos de preparações homeopáticas na evolução de células tumorais em modelos de oncologia experimental. A meta foi avaliar crítica e sistematicamente os seus aspectos metodológicos e os resultados obtidos, os quais são itens fundamentais na elucidação dos mecanismos de ação das formulações homeopáticas usadas em oncologia.

3 MÉTODOS

3.1 Seleção de artigos

Esta pesquisa seguiu as recomendações PRISMA (MOHER et al., 2009), baseando-se no *checklist* com 27 itens fundamentais a serem descritos: 1) título, 2) resumo estruturado, 3) introdução, 4) objetivos, 5) métodos, protocolo de registro, 6) critérios de elegibilidade, 7) fontes de informação, 8) busca, 9) seleção dos estudos, 10) processo e coleta de dados, 11) lista dos dados, 12) risco de viés em cada estudo, 13) medidas de sumarização, 14) síntese dos resultados, 15) risco de viés entre estudos, 16) análises adicionais, 17) resultados, seleção dos estudos, 18) características dos estudos, 19) risco de viés em cada estudo, 20) resultados de estudos individuais, 21) síntese dos resultados, 22) risco de viés entre estudos, 23) análises adicionais, 24) discussão, sumário da evidência, 25) limitações, 26) conclusões, 27) financiamento.

Para essa revisão sistemática, foi realizada uma primeira busca de artigos na base de dados PubMed usando a combinação das seguintes palavras-chaves: 1) homeopatia, câncer, oncologia, experimental; 2) homeopatia, tumor, *in vitro*; 3) homeopatia, tumor, *in vivo*; 4) homeopatia, câncer, *in vivo*; 5) homeopatia, câncer, *in vitro*. Foram encontrados **91** artigos na somatória das palavras-chave. Em seguida, uma nova seleção de artigos foi feita, seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: 1) artigos presentes na plataforma PubMed; 2) artigos escritos na língua inglesa; 3) artigos selecionados a partir do ano de 2002 até 2018; 3) artigos de estudos experimentais que utilizaram modelos experimentais *in vivo* e *in vitro*. Os critérios de exclusão foram definidos como: 1) artigos de revisão, comentários e opiniões; 2) artigos de avaliação clínica em humanos ou em veterinária; 3) artigos que não estivessem na plataforma PubMed, antigos ou que não estivessem na língua inglesa. O número de trabalhos selecionados de acordo com os critérios de inclusão/exclusão foi de **22** artigos. Assim, esses foram os artigos analisados quanto aos resultados e à qualidade metodológica.

3.2 Análises dos artigos

Para cada artigo selecionado foram elaborados três quadros: O Quadro 1 mostra a descrição geral dos estudos selecionados sobre o uso de medicamentos

homeopáticos, *in vitro* e *in vivo*, em diversas preparações. O quadro foi organizado por ano do artigo, autores, medicamentos utilizados, concentração de partida, diluições e tempo de exposição, proporção e frequência utilizada de cada medicamento, bem como quais linhagens celulares foram escolhidas em cada experimento. Ao final, um breve comentário foi feito, ressaltando os pontos mais importantes das conclusões descritas. O Quadro 2 mostra a relação dos estudos sobre a ação antitumoral de medicamentos homeopáticos *in vitro* e análise da qualidade metodológica. O quadro foi organizado por ano do artigo, autores, linhagem celular e medicamentos utilizados, quantas repetições foram feitas dos experimentos descritos, se o estudo foi feito em cego ou não, quais controles foram utilizados (por exemplo: etanol, água, água dinamizada) e, finalmente, um comentário foi inserido quanto aos pontos fortes e frágeis do modelo experimental utilizado, os quais poderiam impactar na conclusão do trabalho. O Quadro 3 mostra a relação dos estudos sobre a ação antitumoral de preparações homeopáticas *in vivo* e análise da qualidade metodológica. Esse quadro foi organizado segundo os seguintes parâmetros: ano do artigo, autores, espécie de animal que foi utilizada, linhagem celular do tumor inoculado, se o experimento foi feito em cego ou não, se foi randomizado ou não, quais foram os controles utilizados, se houve outra terapia conjugada à homeopatia (e quais foram), bem como se o medicamento causou algum efeito adverso nos animais.

Na fase seguinte ao levantamento bibliográfico, os quadros foram analisados, descritivo e semi-quantitativamente, para cada parâmetro observado, os quais estão demonstrados, a seguir, nos resultados.

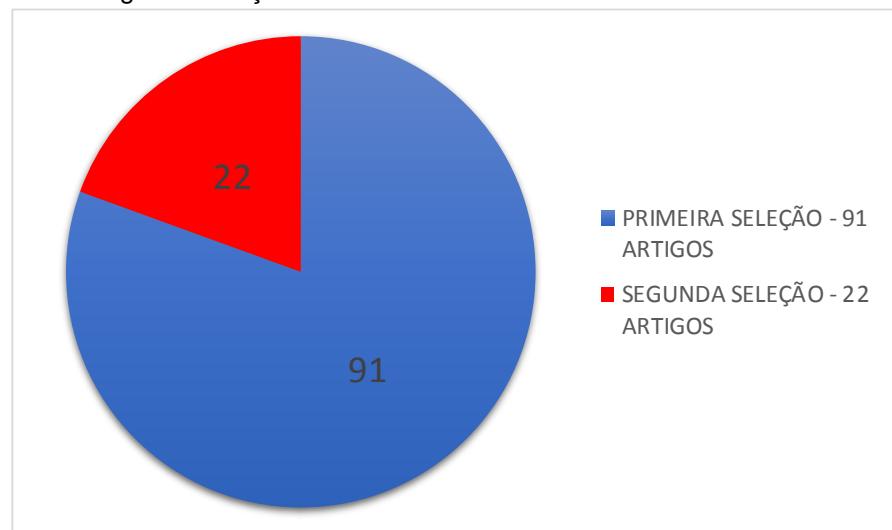
É importante ressaltar que, muitas vezes, os parâmetros analisados se sobrepõem em um mesmo artigo. Dessa forma, a somatória dos mesmos pode ser maior que 22, em alguns casos.

4 RESULTADOS

4.1 Achados iniciais

A revisão sistemática da literatura localizou **91** artigos na somatória da palavras-chave, conforme descrito na primeira seleção. O número de trabalhos finalmente selecionados para análise, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos para a segunda seleção, foi de **22 artigos**. Os dados estão mostrados na Figura 1.

Figura 1 – Número de artigos selecionados: 91 artigos na somatória da primeira seleção e 22 artigos na segunda seleção acordo com os critérios de inclusão e exclusão

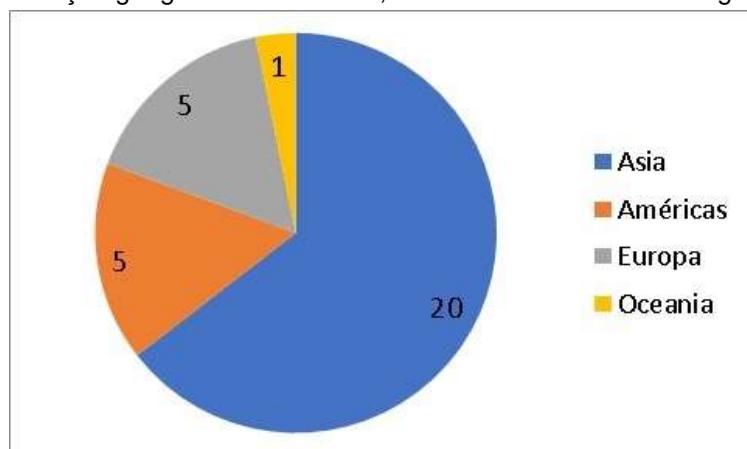


Fonte: Elaborada pela autora.

4.2 Distribuição geográfica dos grupos de pesquisa envolvidos

No Quadro 1 observa-se, que dentre os países de atuação dos autores, foram encontradas 31 origens autorais, sendo uma estimativa de 20 autores atuantes na Ásia, 5 nas Américas, 5 na Europa e 1 na Oceania. Não foram observadas autorias provenientes do continente africano. Dentre as diferentes autorias, foram encontradas algumas parcerias internacionais. São elas: uma parceria em um estudo realizado no Brasil, na região do Paraná, com autores da França e Austrália; uma parceria entre autores da França e da Suíça e três parcerias envolvendo países asiáticos: a) Índia e França, b) Índia e Estados Unidos e c) Siri Lanka e Estados Unidos (Figura 2).

Figura 2 – Distribuição geográfica das autoria, observadas entre os 22 artigos selecionados

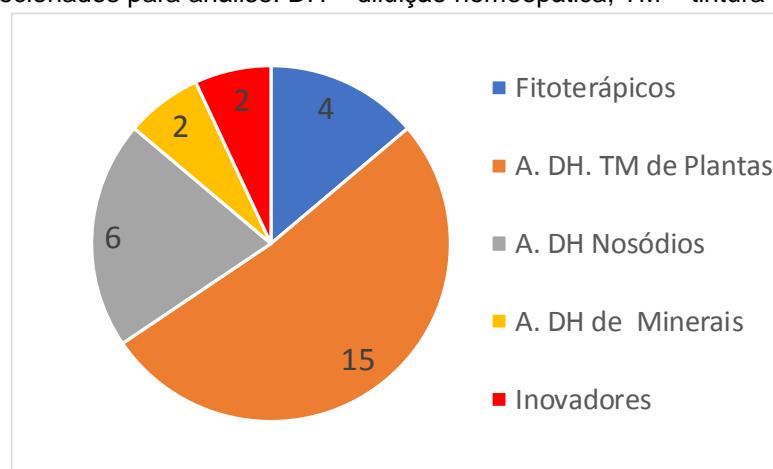


Fonte: Elaborada pela autora.

4.3 Medicamentos

As categorias de medicamentos altamente diluídos utilizados nos trabalhos experimentais foram: 4 fitoterápicos de diluições não homeopáticas de tintura mãe, 15 altas diluições preparadas a partir de tintura mãe de plantas, 6 nosódios em altas diluições [entende-se por nosódio todo medicamento homeopático preparado a partir de amostras patológicas de animais ou vegetais, segundo a Farmacopéia Homeopática Brasileira (BRASIL, 2011), 2 altas diluições de minerais e 2 medicamentos inovadores, sendo 1 complexo homeopático (medicamento M1) elaborado e testado em um estudo realizado no Paraná, Brasil (FERRARI et al., 2016) e 1 medicamento preparado a partir de altas diluições de drogas modernas (Paclitaxel e Docetaxel) (SEKER, 2018) (Figura 3).

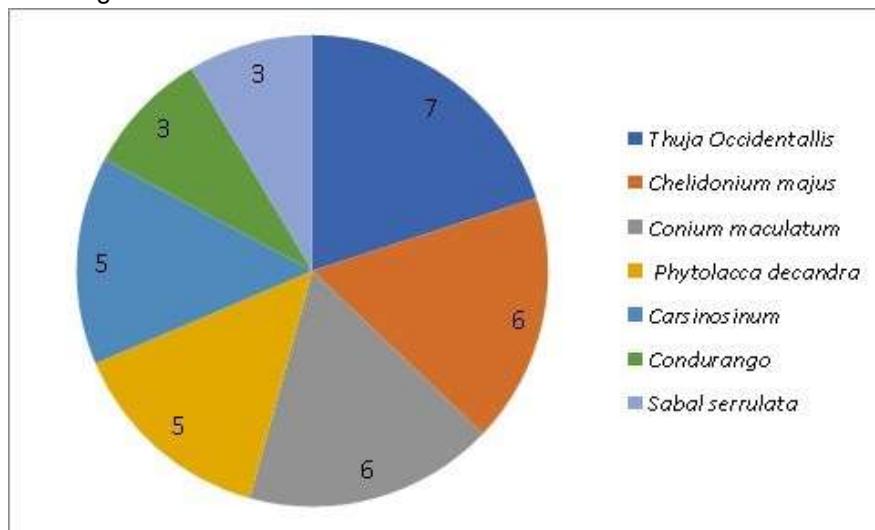
Figura 3 – Categorias de medicamentos altamente diluídos e sua distribuição nos estudos selecionados para análise. DH = diluição homeopática; TM = tintura mãe.



Fonte: Elaborada pela autora.

Os medicamentos homeopáticos mais utilizados para o tratamento das células tumorais foram: em 7 estudos foram utilizados a *Thuja occidentalis* (FERRARI et al., 2016; MUKHERJEE et al., 2013; FRENKEL et al., 2010; KUMAR et al., 2007; MACLAUGHLIN et al., 2006; THANGAPAZHAM et al., 2006), 6 estudos utilizaram o *Chelidonium majus* (FERRARI et al., 2016; BANERJEE et al., 2010; BISWAS et al., 2005, 2004, 2002), em 6 estudos foi utilizado o *Conium maculatum* (FERRARI et al., 2006; MONDAL et al., 2014; FRENKEL et al., 2010; MACLAUGHLIN et al., 2006; THANGAPAZHAM et al., 2006), em 5 estudos foi utilizado a *Phytolacca decandra* (ARORA, et al., 2013; BHATTACHARYY et al., 2012; FRENKEL et al., 2010; THANGAPAZHAM et al., 2006), em 5 estudos foi utilizado o *Carsinosinum* (FRENKEL et al., 2010; MACLAUGHLIN et al., 2006; THANGAPAZHAM et al., 2006; BISWAS et al., 2005), e foram utilizados em apenas 3 trabalhos o *Gonolobus condurango* (BISHAYEE et al., 2015, 2013; SIKDAR et al., 2014) e em 3 estudos o *Sabal serrulata* (MACLAUGHLIN et al., 2006; THANGAPAZHAM et al., 2006) (Figura 4). Todos os medicamentos foram testados em diluições variadas.

Figura 4 – Medicamentos mais usados nos estudos analisados



Fonte: Elaborada pela autora.

4.4 Tempo de Exposição aos medicamentos

Foram observados diferentes tempos de exposição aos medicamentos *in vitro*, sendo que em 9 trabalhos os medicamentos foram testados em 24 e 48 horas, em 5 trabalhos os medicamentos foram testados em 72 horas, em 2 trabalhos, as análises

foram realizadas em 96 horas e 1 trabalho mostrou o tempo de 120 horas para a análise dos resultados. (Figura 5).

Figura 5 – Tempo de exposição das células mantidas em cultura (*in vitro*) aos medicamentos testados, para que fossem feitas as análises de citotoxicidade e/ou das funções celulares



Fonte: Elaborada pela autora.

Os medicamentos foram utilizados em diversas diluições homeopáticas, variado nas escalas - Decimal 6X, 3X, 20X, 18X, 17X, 13X, 24X; Centesimal 3C, 5C e 6C, 15C, 30C, 200C, 1000C e Milesimal 1M, 10M. Apenas 1 artigo (WALCHLI et al., 2006) mostra efeitos de acorde de potências (15 a 20C).

4.5 Proporções dos medicamentos no meio de cultura

As proporções dos medicamentos utilizados em relação ao volume total do meio de cultura nos estudos *in vitro* seguiram 2 categorias crescentes: em 3 estudos utilizou-se a proporção 0,1 a 1,0% e em 4 estudos 1,0 a 10%. O conjunto dos dados mostrou que a proporção entre medicamentos e meio não afetaram o resultado final sobre as células, no que concerne à viabilidade e à redução do crescimento celular. Em 7 estudos os autores não mencionaram a proporção do medicamento e do meio de cultura.

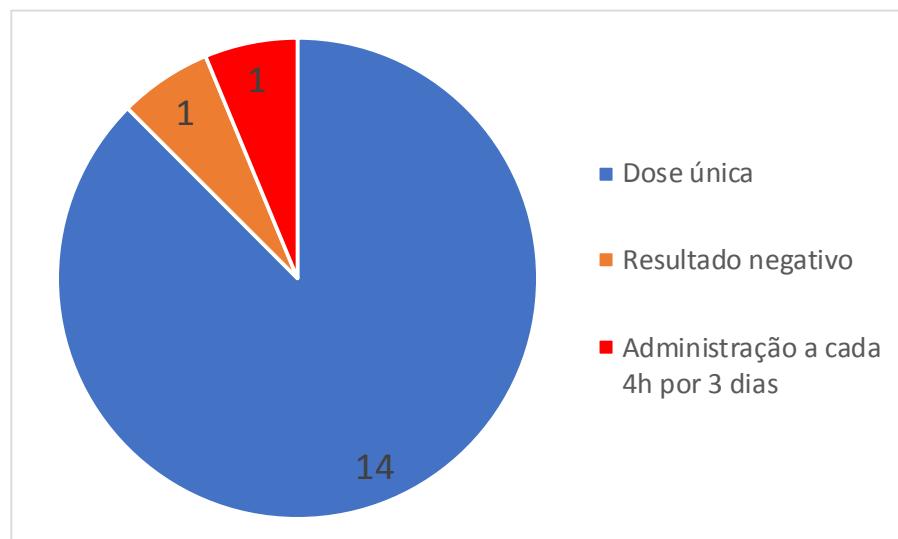
4.6 Frequência de administração dos medicamentos

Em experimentos *in vitro*:

A frequência de exposição das células tumorais aos medicamentos (*in vitro*) também foi analisada, sendo que em 14 trabalhos os medicamentos foram testados

em administração única, exibindo resultados diferentes do controle em relação à citotoxicidade e, em 1 trabalho apenas se observou resultado negativo, ou seja, não houve alterações das células tumorais em relação ao controle (THANGAPAZHAM et al., 2006). Em um dos trabalhos, a administração foi feita a cada 4 horas por até 3 dias, mostrando redução da população de células tumorais (MACLAUGHLIN et al., 2006) (Figura 6).

Figura 6 – Frequência de exposição das células aos medicamentos (*in vitro*)



Fonte: Elaborada pela autora.

Em experimentos *in vivo*:

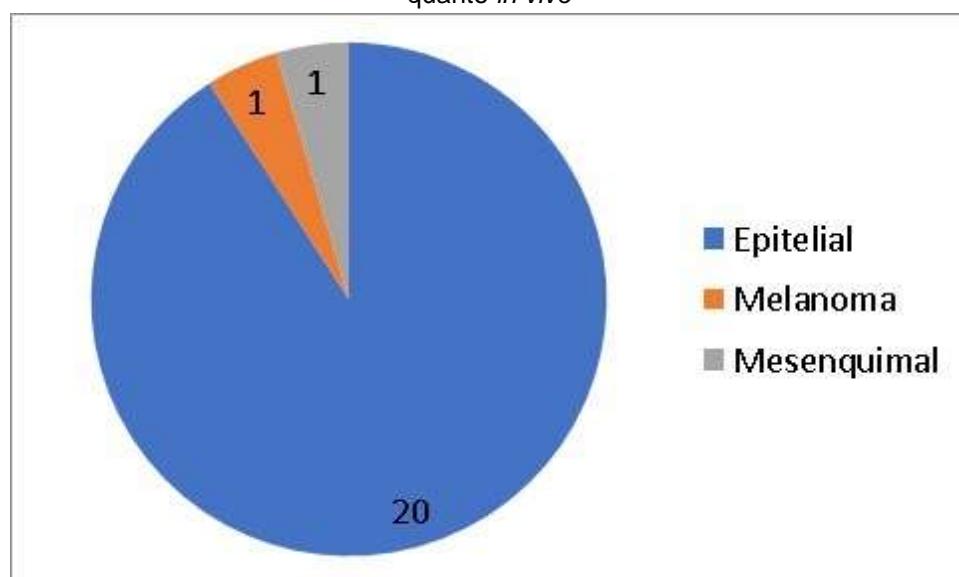
Em um dos artigos estudados nota-se um protocolo experimental inovador, com resultados evidentes na redução da evolução do melanoma B16. O estudo foi realizado por 14 dias e o tratamento foi feito em câmara de inalação, em que o medicamento era oferecido aos animais de forma constante por nebulização (FERRARI et al., 2016). Em outros quatro trabalhos, foi realizada a administração prolongada e repetida (2 a 3 vezes ao dia por gavagem, por 30 dias até a eutanásia) de medicamentos homeopáticos e o resultado observado foi a diminuição das proteínas p53, Bcl2 e metaloproteinases, com redução do crescimento do carcinoma hepático (BANERJEE et al., 2010; BISWAS et al., 2005, 2004, 2002). Em outro trabalho, a administração do medicamento, uma vez ao dia, por 5 dias (por gavagem) levou à diminuição de crescimento do mesmo tumor hepático (KUMAR et al., 2007). Em um dos trabalhos estudados a posologia não foi relatada, porém foi observada a diminuição do tumor prostático (MACLAUGHLIN et al., 2006).

Apenas um artigo mostra resultado negativo, cujo protocolo foi executado em modelo *ex-vivo*. Neste caso, o medicamento foi administrado uma vez ao dia, por cinco semanas e os parâmetros foram analisados posteriormente *in vitro*, a partir de cultura primária de células provenientes dos animais tratados (THANGAPAZHAM et al., 2006).

4.7 Linhagens Celulares utilizadas *in vitro* e *in vivo*

Em vinte estudos foram utilizados tumores de origem epitelial, dentre os quais, somente um apresentou resultado negativo. Apenas um artigo descreveu o uso de tumor de origem mesenquimal - células Jurkat (linfoma de linfócitos T) e efeitos não foram notados (WALCHLI et al., 2006). Também apenas um artigo relata o uso de melanoma B16 em camundongos tratado com um complexo, com resultados consistentes sobre a redução da evolução do tumor (FERRARI et al., 2016) (Figura 7).

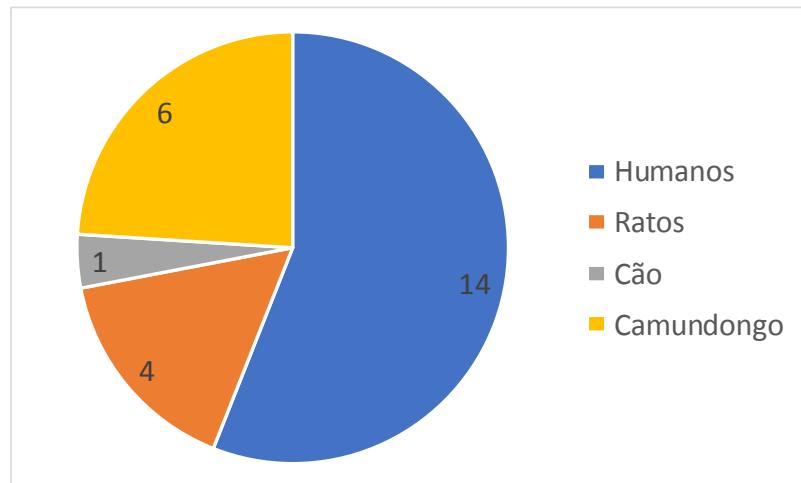
Figura 7 – Distribuição dos artigos selecionados segundo a linhagem celular utilizada, tanto *in vitro* quanto *in vivo*



Fonte: Elaborada pela autora.

Entre esses estudos nota-se a utilização majoritária de células de origem humana *in vitro*, seguida de células de origem murina. Os experimentos realizados *in vivo* foram prioritariamente executados em camundongos, com algumas exceções (Figura 8).

Figura 8 – Distribuição dos modelos experimentais (*in vivo* e *in vitro*) segundo a espécie de origem das células tumorais

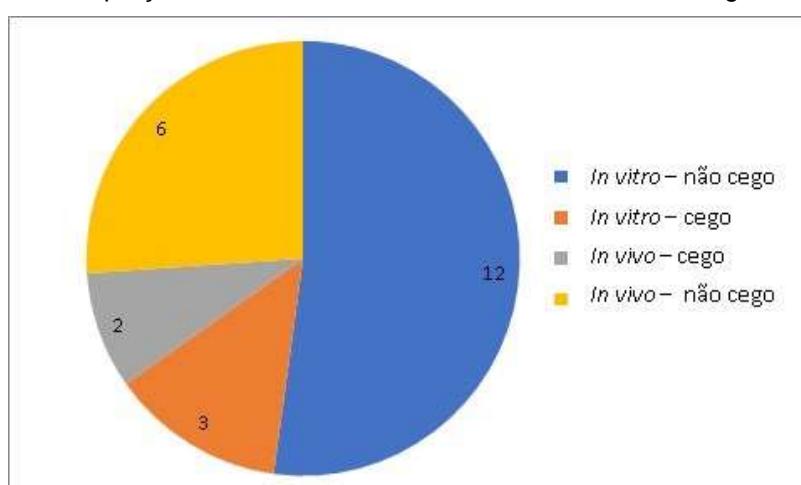


Fonte: Elaborada pela autora.

4.8 Qualidade metodológica dos estudos

Nos estudos realizados *in vitro*, foram encontrados 13 experimentos únicos, ou seja, em que não houve repetições e somente 2 experimentos foram repetidos. Somente 3 experimentos foram realizados em cego e 12 não. Dentre os estudos *in vivo* foram encontrados apenas 2 trabalhos feitos em cego e 6 estudos abertos (Figura 9).

Figura 9 – Proporção de estudos *in vitro* e *in vivo* realizados em cego ou abertos

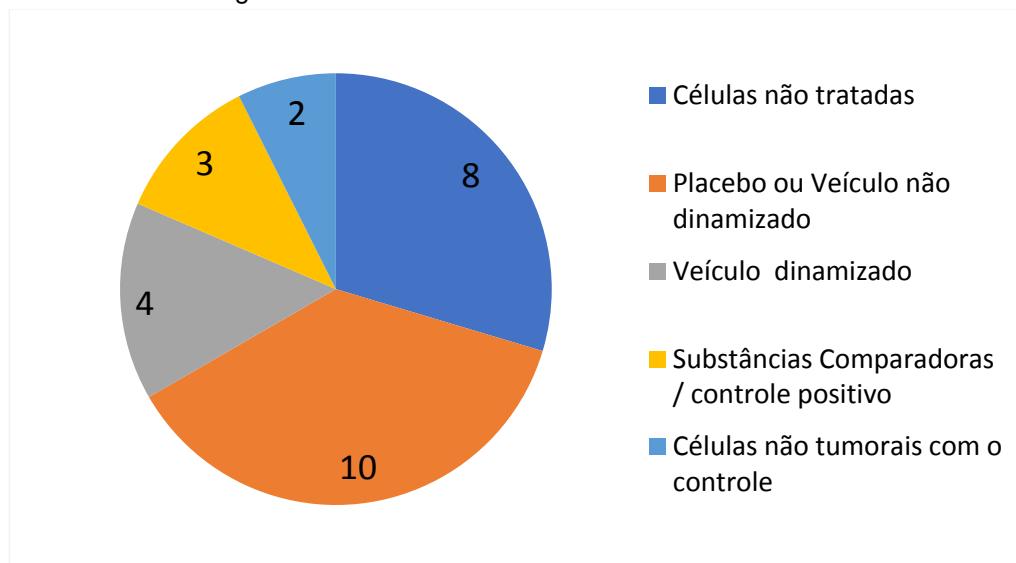


Fonte: Elaborada pela autora.

Os controles dos tratamentos nos experimentos realizados *in vitro* foram variados: em 8 estudos os controles foram feitos com células não tratadas, em 10 estudos utilizou-se o placebo, ou veículo não dinamizado, em 4 estudos utilizou-se o

veículo dinamizado e em 3 estudos foi utilizadas substâncias comparadoras como controles positivos, mostrando a eficácia da citotoxicidade dos medicamentos em relação a substâncias já conhecidas. Em dois estudos foram usadas também células não tumorais como controle (Figura 10).

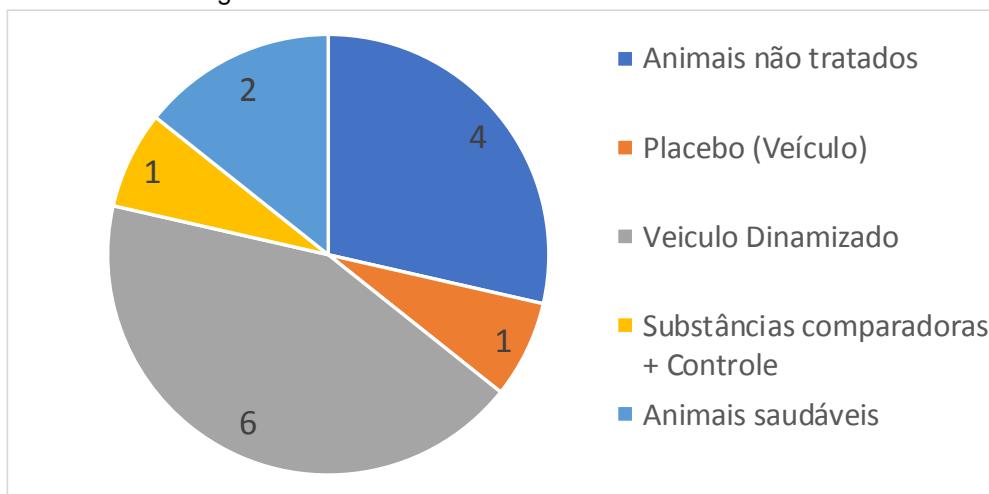
Figura 10 – Controles utilizados em modelos *in vitro*



Fonte: Elaborada pela autora.

Os controles dos tratamentos nos experimentos realizados *in vivo* também apresentaram uma variável: em 4 estudos foram utilizados animais não tratados, em 1 estudo utilizou-se o placebo ou veículo, em 6 estudos foram realizados com o veículo dinamizado, 1 estudo foram utilizados o controle + substância comparadora e 1 estudo foi realizado em animais saudáveis (Figura 11).

Figura 11 – Controles utilizados em modelos *in vivo*



Fonte: Elaborada pela autora.

A randomização dos animais nos experimentos *in vivo* foi observada de forma incipiente: em apenas um estudo declara-se a randomização dos animais (BANERJEE et al., 2010), sendo que nos demais estudos ou não há essa informação ou os autores declaram que a mesma não foi realizada. Nenhum estudo mostrou efeitos dos medicamentos homeopáticos associados a outras terapias. Apenas um estudo relatou esplenomegalia como efeito adverso (BISWAS et al., 2002).

4.9 Resultados e eficácia

Em 6 estudos realizados *in vitro* relatam-se os efeitos pró-apoptóticos (MONDAL et al., 2016; BISHAYEE et al., 2015; SIKDAR et al., 2014; MONDAL et al., 2014; SAMADDER et al., 2013; ARORA et al., 2013). Em sete estudos *in vivo*, relata-se o aumento da sobrevida dos animais, com diminuição do crescimento tumoral. Um estudo mostrou resultado inespecífico do próprio veículo, em que se utilizou a água dinamizada (MACLAUGHLIN et al., 2006). Somente um estudo mostrou resultado negativo, em modelo ex-vivo (THANGAPAZHAM et al., 2006) (Quadro 1).

Quadro 1 – Relação geral dos estudos selecionados sobre o uso medicamentos homeopáticos *in vitro* e *in vivo* em diversas preparações

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO / concentração de partida, diluições / Tempo de Exposição	PROPORÇÃO E FREQUÊNCIA	LINHAGEM CELULAR (<i>in vivo / in vitro</i>)	ESPÉCIE	COMENTÁRIOS
2018	SEKER et al.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Paclitaxel (Taxol)</i> e <i>Docetaxel (Taxotere)</i> - 6X, 5C, 15C - 25nmol/L - 72h 	<ul style="list-style-type: none"> - Cada solução de teste foi adicionado ao meio de cultura no volume 10 microlitros com meio de incubação de 2ml. - (dose única) 	CA mama (MCF-7)	Humano (<i>in vitro</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Nenhum efeito citotóxico, alteração da expressão gênica (p53, p21, COX-2, TUBB2A, TUBB3), rompimento da estrutura de microtúbulos das células MCF-7; - Efeitos independentes da concentração.
2016	WANI et al.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Terminalia chebula</i>; - Tintura mãe (MT) e preparações homeopáticas; - (3x, 6C, 30C); - 24 h (viabilidade); - 24 a 72 h (crescimento celular). 	<p>Proporção: 1:10 até 1:100.</p> <p>Frequência: administração única.</p>	<p>Células Cancerosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MDAMB231; - MCF7; - Célula não cancerosa: - HEK 293 	Humano (<i>in vitro</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - MT e todas as diluições diminuíram a viabilidade celular e reduziram o crescimento tumoral (atividade anticancerígena). - A MT mostrou toxicidade para células não tumorais. - Identificação de nanopartículas na MT e na diluição 6C.
2016	MONDAL et al.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Psorinum</i> 6x; - Nosódio obtido de laboratório comercial, triturado em lactose; - 15 a 190 µg/ml; - 24 hs. 	<p>Frequência: administração única.</p>	<p>Pulmão:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A549; <p>Fígado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HepG2; <p>Mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MCF-7; <p>Fígado não canceroso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - WRL-68 	Humano (<i>in vitro</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - A549: mais sensível no teste de viabilidade; - Apoptose, bloqueio do ciclo celular, diminuição da atividade mitocondrial, aumento da atividade oxidativa, aumento da p53, clivagem da enzima PARP. BAX e citocromo C em células A549.

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO / concentração de partida, diluições / Tempo de Exposição	PROPORÇÃO E FREQUÊNCIA	LINHAGEM CELULAR (in vivo / in vitro)	ESPÉCIE	COMENTÁRIOS
2016	FERRARI et al.	- M1 (complexo homeopático); - <i>Aconitum napellus</i> 20x, <i>Arsenicum album</i> 18x, <i>Asa foetida</i> 20, <i>Calcarea carbonica</i> 16x, <i>Chelidonium majus</i> 20 x, <i>canela</i> 20x, <i>Conium maculatum</i> 17x, <i>Echinacea purpurea</i> 20x, <i>Gelsemium semprervirens</i> 20x, <i>Ipecacuanha</i> 13x, <i>Phosphorus</i> 20x, <i>Rhus toxicodendron</i> 17x, <i>Silícea</i> 20x, <i>Sulphur</i> 24x, <i>Thuja occidentalis</i> 19x.	- 2x ao dia com intervalo de 12h; - Exposição dos animais em câmara de inalação por 14 dias.	(B16F10) melanoma	camundongos (in vivo)	- Resultados sugerem melhor prognóstico para os animais tratado em relação ao controle, sem evidências de efeitos indesejáveis.
2015	BISHAYEE et al.	- <i>Gonolobus condurango</i> , TM; - 15 a 180µg/ml; - Diluições não homeopáticas; - 0 a 24h.	Frequência: administração única.	Colo de Útero; - HeLa; Próstata: - PC3; Fígado não canceroso: - WRL-68	Humano (in vitro)	- Aumento da atividade oxidativa; - Aumento na expressão de TNF-α, FasR); - Diminuição na expressão de NF-κB, Bcl-2 e aumento da permeabilidade mitocondrial (efeito pró-apoptótico);
2014	SIKDAR et al.	- <i>Condurango</i> 6 C e 30C; - Tempo de Observação: 24 a 48 hs.	- Proporção: 5% em relação ao volume de meio de cultura; - Frequência: administração única.	Pulmão NCI-H460	Humano (in vitro)	- <i>Condurango</i> 6C e 30C produziram maior efeito apoptótico em relação ao controle; - Aumento da expressão de caspase 3, GAPDH e citocromo C nas células tratadas.

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO / concentração de partida, diluições / Tempo de Exposição	PROPORÇÃO E FREQUÊNCIA	LINHAGEM CELULAR (<i>in vivo / in vitro</i>)	ESPÉCIE	COMENTÁRIOS
2014	MONDAL et al.	- <i>Conium maculatum</i> TM em álcool 65%; - 150 a 450 µg/mL; - Diluições não homeopáticas; - 48 h.	Frequência: administração única.	Colo de útero; - HeLa; - A345; - HepG2; - A549; Fígado - WRL-68	Humano (<i>in vitro</i>)	- Redução da viabilidade celular, inibição da proliferação celular interrompendo o ciclo celular; - Aumento da geração de (ROX) e despolarização de membrana mitocondrial; - Alterações morfológicas degenerativas de membrana citoplasmáticas e nucleares (indicativas de apoptose).
2012	BHATTAC HARYY et al.	- <i>Phytolacca decandra</i> TM em álcool 45% utilizada para obtenção de nanopartículas de prata; - Diluições não homeopáticas;	Ensaio físico-químico com a TM pura, seguido do ensaio <i>in vitro</i> , utilizando concentrações de 20 a 140mg/L de nanopartículas de prata.	A549 (adenocarcinoma de pulmão)	Humano (<i>in vitro</i>)	- Propriedades citotóxicas das nanopartículas de prata
2013	MUKHER-JEE et al.	- <i>Thuja</i> 30cH; - 1-7% em relação ao volume do meio de cultura; - 24h.	Frequência: administração única.	- Cultura primária de células pulmonares.	Camundongos (<i>in vitro</i>)	- Aumento da viabilidade celular após intoxicação com benzopireno (agente mutagênico) em comparação com os controles. - <i>Thuja</i> 30C inibiu o stress induzido por benzopireno regulando ROS, proteína heat-shock (hsp-90) e aumentando glutationa (GSH); - Melhora dos processos adaptativos celulares.

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO / concentração de partida, diluições / Tempo de Exposição	PROPORÇÃO E FREQUÊNCIA	LINHAGEM CELULAR (<i>in vivo / in vitro</i>)	ESPÉCIE	COMENTÁRIOS
2013	SAMAD-DER et al.	- <i>Lycopodium clavatum</i> (5C e 15C); - 24 h.	Frequência: administração única.	Colo de útero: - HeLa	Humano (<i>in vitro</i>)	- Efeito pró apoptótico: indução da fragmentação do DNA, aumento nas expressões de proteínas mRNA de caspase 3 e Bax, diminuições nas expressões de Bcl2 e Apaf e liberação de citocromo C; - Efeitos exclusivo das células HeLa, inexistente em células mononucleares de sangue periférico normal.
2013	BISHAYEE et al.	- <i>Condurango</i> 30C; - Solução de partida: TM; - 48 h.	- Frequência: administração única; - Proporção: 0 a 6% em relação ao volume total de meio de cultura.	Colo de útero: - HeLa	Humano (<i>in vitro</i>)	- Indução de citotoxicidade, redução da atividade HDAC2 (histona deacetilase 2); - Não alterou a enzima HDAC1; - Alterações em p21, p53, AkT e STAT3, mostrando interrupção do ciclo celular na fase G1 com redução na síntese de DNA, quando Condurango 30C foi usado em dose de 2%; - Placebo sem citotoxicidade, sem alteração de HDSC 1 e 2.

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO / concentração de partida, diluições / Tempo de Exposição	PROPORÇÃO E FREQUÊNCIA	LINHAGEM CELULAR (<i>in vivo / in vitro</i>)	ESPÉCIE	COMENTÁRIOS
2013	ARORA et al.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Sarsaparilla; Ruta graveolens; Phytolacca decandra.</i> - Solução de partida: TM; - Diluições: (30C, 200C, 1M, 10M); - 48h. 	<p>Frequência: administração única;</p> <p>Proporção: 0,45% incluindo o controle.</p>	<p>Adenocarcinoma renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACHN; Rim não canceroso de cão; - MDCK; <p>Adenocarcinoma de mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MCF-7 <p>Carcinoma de Colón:</p> <ul style="list-style-type: none"> - COLO 205 	<p>Humano e cão. (<i>in vitro</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Citotoxicidade e diminuição da proliferação celular; - Nenhum efeito nas células MDCK; - Apoptose apenas das células tratadas com encolhimento celular, condensação da cromatina e fragmentação do DNA.
2010	BANERJE E et al.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Chelidonium majus</i> 30cH e 200cH; - Tempo de exposição: 30, 60, 90, 120 dias. 	<p>Posologia: animais tratados 2x ao dia por gavage.</p>	<p>HCC (carcinoma hepato celular) induzido por p-DAB acrescentado na alimentação.</p>	<p>Ratos (sem linhagem definida). (<i>in vivo</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Todos os grupos tratados apresentaram <i>downregulation</i> das proteínas p53, Bcl2 e metaloproteinases em comparação com os grupos de controle positivo.

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO / concentração de partida, diluições / Tempo de Exposição	PROPORÇÃO E FREQUÊNCIA	LINHAGEM CELULAR (in vivo / in vitro)	ESPÉCIE	COMENTÁRIOS
2010	FRENKEL et al.	- <i>Carcinosinum</i> (30 C); - <i>Phytolacca decandra</i> (200 C); - <i>Conium maculatum</i> (3 C); - <i>Thuja occidentalis</i> (30 C); - 24, 48, 72, 96 h;	- Frequência: administração única; - Proporção teste: 1 até 10 µl/ml; - Proporção de escolha 5 µl/ml;	Tumor de mama: - MCF-7; - MDA-MB-23 Célula epitelial mamária não tumoral: - HMLE	Humano (in vitro)	- Alterações do ciclo celular, regulação negativa da proteína Rb fosforilato e aumento da expressão de P27 (inibidor CDK); - Ativação de caspase 7 e clivagem de PARP nas células tratadas.
2007	KUMAR et al.	- <i>Ruta 200c</i> ; - <i>Hydrastis 200c</i> ; - <i>Lycopodium 200c</i> ; - <i>Thuja 200c</i> ; - <i>Phosphorus 1M</i> ;	Posologia: administração diária de 50µl por animal, 5 dias por semana por gavage.	- Carcinoma Hepático - HCC, induzido por N-Nitrosodiethyl amine (NDEA) e 3 methylcholant hrene, glycyl-glycine e γ-glutamyl p-nitroanilide.	Rato (in vivo)	- Retardo do crescimento tumoral; - Redução do nível sérico das enzimas hepáticas; - <i>Ruta 200c</i> e <i>Phosphorus 1M</i> inibiram o desenvolvimento do tumor no fígado e aumentaram a sobrevida dos animais.

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO / concentração de partida, diluições / Tempo de Exposição	PROPORÇÃO E FREQUÊNCIA	LINHAGEM CELULAR (<i>in vivo / in vitro</i>)	ESPÉCIE	COMENTÁRIOS
2006	MACLAUGHLIN et al.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Sabal serrulata</i> (200cH); - <i>Thuja occidentalis</i> (1000cH); - <i>Conium maculatum</i> (1000cH); - <i>Carsinosinum</i> (1000cH); - TM 67% álcool; - <i>In Vitro</i>: - 24 a 72 h; - <i>In Vivo</i>: - Frequência de tratamento não declarada. 	<p><i>In Vitro</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frequência: a cada 4 horas durante 1 a 3 dias seguido de 1 a 3 dias sem tratamento; <p><i>In Vivo</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10^6 células no tecido subcutâneo; - 100µl por animal. 	<p><i>In Vitro</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CA Próstata: - PC-3 e DU-145 <p>CA Mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MDA-MB-231; <p><i>In Vivo</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC-3 e MDA-MB-231; 	<p><i>In Vitro</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Humano <p><i>In Vivo</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Camundongos BALB/c nu+ (nude) 	<p><i>In Vitro</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Sabal serrulata</i> (200cH) mostrou especificidade por linhagens de células prostáticas - redução de 33% após 72 hs; <p><i>In Vivo</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Sabal serrulata</i> (200cH) mostrou redução mais evidente do tumor prostático de forma específica em relação aos outros tumores; - Animais tratados com água dinamizada apresentar redução tumoral;
2006	WALCHLI et al.	<ul style="list-style-type: none"> - Cloreto de cádmio preparado em um pool de potências de 15 a 20c; - 1mg/ml (solução de partida); - 120 h; 	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência: administração única; - Proporção: 1ml/10 ml de meio. 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfócitos normais (cultura primária); - Células de Jurkat (leucemia linfoblástica aguda - cultura primária). 	Humano (<i>in vitro</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da viabilidade celular (após pré tratamento com baixas concentrações e altas diluições de cloreto de cádmio); - Células tumorais não responsivas.

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO / concentração de partida, diluições / Tempo de Exposição	PROPORÇÃO E FREQUÊNCIA	LINHAGEM CELULAR (in vivo / in vitro)	ESPÉCIE	COMENTÁRIOS
2006	THAN-GAPA-ZHAM et al.	- <i>Conium maculatum</i> 30c, 200c; - <i>Sabal serrulata</i> 30c, 200c; - <i>Thuja occidentalis</i> 30c, 200c; - <i>Asterias</i> 30c, 200c; - <i>Phytolacca</i> 30c, 200c; - <i>Carcinosinum</i> 1000c; - 24, 48, 72, 96h.	- Frequência: administração única; - Proporção: 100µl por poço.	CA Próstata: - DU-145; - LNCaP; - MAT-LyLu (Rato); CA Mama: - MDA-MB-231	Humano; Rato (in vitro)	Sem alterações mensuráveis em crescimento celular e expressão gênica e mRNA de bar, bcl2, bcl-x, caspase-1 2 e 3, Fas ou FasL.
2006	THAN-GAPA-ZHAM et al.	- <i>Conium maculatum</i> ; - <i>Sabal serrulata</i> ; - <i>Thuja occidentalis</i> ; - <i>Asterias</i> ; - <i>Phytolacca</i> - 30C, 200C, 1000C; - <i>Carsinosinum</i> 1000C; - 100 µl. - 5 semanas.	- Frequência: 1x ao dia durante 5 semanas; - Protocolo ex-vivo (células foram retiradas de animais tratados e analisadas bioquimicamente)	Próstata - (MAT-LyLu)	Ratos (Copenhagen) (in vivo)	- Não houve mudanças nos níveis de mRNA dos genes apoptóticos, bax, bcl-2, bcl-x, caspase-1, 2 e 3, Fas, FasL, citocinas, interleucinas (IL) - 1a, IL- 1beta, fator de necrose tumoral (TNF) beta, IL-3, 4, 5, 6, 10, TNF-a, IL-2, interferon-y; - Tanto no tumor primário quanto nas metástases pulmonares;
2005	BISWAS et al.	- <i>Chelidonium</i> 200cH; - <i>Carcinosinum</i> 200cH; - <i>Chelidonium</i> 200cH associado com <i>Carcinosinum</i> 200cH;	- Frequência: Chelidonium 200cH; - 3x ao dia até a eutanásia; - <i>Carcinosinum</i> 200cH, 1x ao dia até a eutanásia. - Dose: 0,06ml.	Fígado	camundongo (in vivo)	- Atividade antitumoral sobre a hepatocarcinogênese foi mais eficaz nos tratamentos com Chelidonium 200cH e Carcinosinum 200cH. - Os resultados obtidos com associação de ambos os medicamentos apresentam menor eficácia.

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO / concentração de partida, diluições / Tempo de Exposição	PROPORÇÃO E FREQUÊNCIA	LINHAGEM CELULAR (<i>in vivo / in vitro</i>)	ESPÉCIE	COMENTÁRIOS
2004	BISWAS et al.	- <i>Chelidonium</i> 30 e 200cH;	Frequência: 3x ao dia por 7 dias e depois 2x ao dia até a eutanásia. - Dose: 0,06ml.	Fígado	camundongo (<i>in vivo</i>)	- Atividade antitumoral, anti-genotóxico, modulação favorável de algumas enzimas de função hepática e redução da toxicidade sobre funções reprodutivas.
2002	BISWAS et al.	- <i>Chelidonium</i> 30cH, 200cH; - TM;	Frequência: 3x ao dia por 7 dias e depois 2x ao dia até a eutanásia. - Dose: 0,06ml.	Fígado	camundongo (<i>in vivo</i>)	- Atividade antitumoral (redução de 40% na ocorrência de nódulos hepáticos neoplásicos), anti-genotóxicas, modulação favorável de algumas enzimas de função hepática.

Fonte: Elaborada pela autora.

Quadro 2 – Relação dos estudos sobre a ação antitumoral medicamentos homeopáticos *in vitro* e análise da qualidade metodológica

Ano	AUTOR	MEDICAMENTO E LINHAGEM	REPETIÇÕES	CEGO	CONTROLE	ANÁLISE
2018	SEKER et al.	- <i>Paclitaxel (Taxol)</i> ; - <i>Docetaxel (Taxotere)</i> - CA mama (MCF-7);	3	não	- Células não tratadas (controle negativo) e placebo (álcool sem agitação); - Controle positivo 25 nmol/L de ambos os princípios ativos	- Pontos Positivos: 3 repetições, controles positivos e negativos; - Pontos Negativos: estudo não foi feito em cego, faltou veículo dinamizado como um dos controles negativos.
2016	WANI et al.	- <i>Terminarea chebula</i> (TM 3x, 6C, 30C); - Mama (MDAMB231 E MCF7); - Linhagem não cancerosa (HEK 293);	1	Não	- Pré teste com etanol em concentração variando de 40% a 5%; - Células não tratadas como controle negativo;	- Pontos Positivos: estudo comparativo com células cancerosas e não cancerosas; pré teste para conhecer a toxicidade do etanol em diferentes concentrações; análise das nanopartículas presentes nas preparações homeopáticas; - Pontos Negativos: não houve repetições dos ensaios; não foi feito em cego, faltou utilizar veículo dinamizado como controle negativo.
2016	MONDAL et al.	- <i>Psorinum 6x</i> ; - Pulmão - A549;	1	não	- Etanol 6x; - Mesmo utilizado preparação lote na dos medicamentos.	- Pontos Positivos: controle negativo preparado com veículo dinamizado; a escolha da linhagem sensível por ensaio piloto; diversos ensaios que permitem esclarecer os mecanismos. - Pontos Negativos: não foram feitas repetições e o estudo não foi em cego.

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO E LINHAGEM	REPETIÇÕES	CEGO	CONTROLE	ANÁLISE
2015	BISHAYEE et al.	- <i>Gonolobus Condurango TM</i> ; - HeLa; PC3; WRL-68	1	não	- Células não tratadas.	- Pontos Positivos: ensaio em mais de uma linhagem celular; amplo leque de ensaios possibilitando identificar os mecanismos; - Pontos Negativos: não foram feitas repetições e o estudo não foi em cego, faltou controle negativo com o veículo.
2014	SIKDAR et al.	- <i>Condurango 6Ce 30 C</i> ; - <i>NCI-H460 (pulmão)</i> ;	1	sim	- Veículo	- Pontos Positivos: estudo executado em "cego", associação de vários métodos de análise incluindo expressão de proteínas - chave para a apoptose e morfologia celular. - Pontos Negativos: não foram feitas repetições.
2014	MONDAL et al.	- <i>Conium maculatum TM</i> ; <i>Colo de útero:</i> - HeLa; - A345; - HepG2; - A549; <i>Fígado:</i> - WRL-68	1	Não	- Controle negativo não recebeu fármaco e nem etanol; - Controle positivo foi tratado com veículo.	- Pontos Positivos: o ensaio foi realizado em diferentes linhagens, utilizando controles positivo e negativo; associação de vários métodos de análise incluindo expressão de proteínas - chave para a apoptose. - Pontos Negativos: não foram feitas repetições e o estudo não foi em cego.

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO E LINHAGEM	REPETIÇÕES	CEGO	CONTROLE	ANÁLISE
2012	BHATTACHARYYA et al.	- <i>Phytolacca Decandra</i> TM; - A549;	1	Não	- Controle negativo: preparado de nitrato de prata com etanol 45%; - Controle Positivo: nitrato de prata com ácido ascórbico.	- Pontos Positivos: modelo experimental inédito mostrando as relações entre a <i>Phytolacca Decandra</i> TM e a nanofarmacologia. - Pontos Negativos: não foram feitas repetições e o estudo não foi em cego e o modelo não permite concluir sobre os efeitos específicos das partículas de prata em sistemas complexos (<i>in vivo</i>).
2013	MUKHER-JEE et al.	- <i>Thuja 30cH</i> ; - Células pulmonares (cultura primária);	3	Não	- Controle positivo: foi adicionado volume igual de meio para células não tratadas; - Controle negativo: tratamento com veículo.	- Pontos Positivos: estudo realizado em triplicata, com utilização de controle positivo e negativo e análise de vários parâmetros simultaneamente. - Pontos Negativos: não foi feito em cego, não foi usado veículo succionado como controle.
2013	SAMAD-DER et al.	- <i>Lycopodium clavatum</i> (5C e 15C); - HE LA;	1	Não	- Controle negativo: células HeLa não tratadas; - Controle Positivo: amostras tratadas com veículo (placebo); - Controle Compartivo: quimioterápico (cisplatina); - Controle da célula: células mononucleares de sangue periférico normal.	- Pontos Positivos: estudo comparativo com células cancerosas e não cancerosas, apoptose apenas em células cancerosas, uso de controles positivo, negativo e comparativo. - Pontos Negativos: não foram feitas repetições e o estudo não foi em cego.

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO E LINHAGEM	REPETIÇÕES	CEGO	CONTROLE	ANÁLISE
2013	BISHAYEE et al.	- <i>Condurango</i> 30C; - HELA;	1	sim	- Controle Negativo: Placebo (2%), mesmo lote de álcool usado nos demais ensaios.	- Pontos Positivos: o estudo foi feito em cegos; - Pontos Negativos: não foram feitas repetições, não utilizou veículo dinamizado como controle.
2013	ARORA et al.	- <i>Sarsaparilla</i> ; - <i>Ruta graveolens</i> ; - <i>Phytolacca</i> (30c, 200c, 1M, 10M); - ACHN; - COLO 205; - MCF-7; - MDCK;	1	não	- Células não tratadas e veículo usados como controles.	- Pontos Positivos: Tratamento em células cancerosas e não cancerosas. - Pontos Negativos: não foram feitas repetições, o estudo não foi em cego e o controle veículo não foi dinamizado.
2010	FRENKEL et al.	- <i>Carcinosinum</i> (30 C); - <i>Phytolacca decandra</i> (200 C); - <i>Conium maculatum</i> (3 C); - <i>Thuja occidentalis</i> (30 C); - Tumor de mama: - MCF-7; - MDA-MB-23 - Célula epitelial mamária não tumoral: - HMEL	1	não	- Células não tratadas e tratadas com veículo(álcool 87%)	- Pontos Positivos: tratamento em diferentes tempos em diferentes linhagens, avaliando diferentes parâmetros relacionados à apoptose e à oncogênese; - Pontos Negativos: não foram feitas repetições e o estudo não foi em cego.

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO E LINHAGEM	REPETIÇÕES	CEGO	CONTROLE	ANÁLISE
2006	MACLAUGHLIN et al.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Sabal serrulata</i> (200cH); - <i>Thuja occidentalis</i> (1000cH); - <i>Conium maculatum</i> (1000cH); - <i>Carsinosinum</i> (1000cH); - TM 67% álcool; <p>CA Próstata:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC-3 e DU-145 <p>CA Mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MDA-MB-231; 	1	não	<ul style="list-style-type: none"> - Meio de cultura succionado e não succionado; - Água deionizada ultra-filtrada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pontos Positivos: estudo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> usando as mesmas células e tratamentos e chegando a conclusões convergentes sobre a eficácia e especificidade do <i>Sabal serrulata</i>(200cH); - Pontos Negativos: não foi feito em cego, não houve repetições.
2006	WALCHLI et al.	<ul style="list-style-type: none"> - Cloreto de cádmio preparado em um pool de potências de 15 a 20c; - Linfócitos normais (cultura primária); - Células de Jurkat (leucemia linfoblástica aguda - cultura primária). 	1	Sim (somente em alguns experimentos)	<ul style="list-style-type: none"> - Água deionizada 15 a 20c (mistura de potências). 	<ul style="list-style-type: none"> - Pontos Positivos: o estudo foi feito parcialmente em cego, as células foram desafiadas com várias concentrações do agente tóxico, foram utilizadas 2 linhagens celulares distintas. - Pontos Negativos: só foi realizado uma repetição e os resultados se concentraram em um único parâmetro (viabilidade).

ANO	AUTOR	MEDICAMENTO E LINHAGEM	REPETIÇÕES	CEGO	CONTROLE	ANÁLISE
2006	THAN-GAPA-ZHAM et al.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Conium maculatum</i> 30c, 200c; - <i>Sabal serrulata</i> 30c, 200c; - <i>Thuja occidentalis</i> 30c, 200c; - <i>Asterias</i> 30c, 200c; - <i>Phytolacca</i> 30c, 200c; - <i>Carcinosinum</i> 1000c; <p>CA Próstata: -DU-145; -LNCaP; -MAT-LyLu (Rato); CA Mama: - MDA-MB-231</p>	1	não	<ul style="list-style-type: none"> - Sim- água dinamizada (<i>tap water</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> - Pontos Positivos: foram testados vários medicamentos em diferentes potências, em diversas linhagens celulares. - Pontos Negativos: não foram feitas repetições e o estudo não foi em cego e o controle foi preparado com água de torneira.

Fonte: Elaborada pela autora.

Quadro 3 – Relação dos estudos sobre a ação antitumoral de preparações homeopáticas *in vivo* e análise da qualidade metodológica

ANO	AUTOR	ESPÉCIE	TUMOR	CEGO	CONTROLES	RANDOMIZAÇÃO DESCrita?	TERAPIA CONJUGADA	EFEITO ADVERSO	RESULTADOS
2016	FERRARI et al.	Camundongos (C57BL)	melanoma (B16F10)	sim	Veículo	não relatado	não	não	- Redução do crescimento tumoral no tecido subcutâneo e redução de metástase pulmonar associadas à menor expressão de fatores de crescimento e disseminação tumoral, maior expressão de proteínas pró apoptóticas.
2010	BANERJE E et al.	Ratos	Carcinoma hepático	sim	<ul style="list-style-type: none"> - Controle negativo não tratado; - Controle Negativo: tratado com álcool succionado; - Controle Positivo tratado com p-DAB na dieta; - Controle Positivo: tratado com p-DAB e álcool succionado. 	sim	não	não	- Atividade antitumoral e antioxidativa de ambas potências (Chel 30C e 200C)
2007	KUMAR et al.	Rato	Carcinoma hepatocelular (HCC)	não	<ul style="list-style-type: none"> - Álcool 30c, animais não tratados e animais não desafiadados (saudáveis) 	não	não	não	- Retardou crescimento tumoral em 75% e aumentou a sobrevida dos animais em 10 semanas em relação ao controle.

ANO	AUTOR	ESPÉCIE	TUMOR	CEGO	CONTROLES	RANDOMIZAÇÃO DESCrita?	TERAPIA CONJUGADA	EFEITO ADVERSO	RESULTADOS
2006	MACLAU GHLIN et al.	- Camundongos BALB /c nu+ (nude)	<i>In Vivo:</i> - PC-3 e MDA MB-231;	não	- Animais não tratados e não desafiadados; - Animais tratados com água dinamizada.	não	Sim; Um grupo foi tratado com protocolo semanal envolvendo todos os medicamentos	não	- <i>Sabal serrulata</i> (200cH) mostrou redução mais evidente do tumor prostático de forma específica em relação aos outros tumores; - Animais tratados com água dinamizada apresentar redução tumoral;
2006	THANGA-PAZHAM et al.	- Ratos	- Próstata (MAT-LyLu)	não	- Água dinamizada	não	não	não	- Não alteram a expressão de genes pró-apoptóticos e de citocinas; - Não apresentam efeito significativo sobre o crescimento tumoral; - Protocolo experimental ex-vivo.
2005	BISWAS et al.	- Camundongos	- Tumores hepáticos induzidos por p-DAB.	não	- Álcool 200cH (veículo)	não	- sim (Chelidonium 200cH + Carsinosinum 200cH)	não	- Efeito antitumoral, antigenotóxico, redução da peroxidação lipídica, modulação favorável de algumas enzimas de função hepática e menor incidência de leucócitos infiltrantes no fígado, menor incidência de células binucleadas e vacuolização citoplasmática e redução do número de células de Kupffer.

ANO	AUTOR	ESPÉCIE	TUMOR	CEGO	CONTROLES	RANDOMIZAÇÃO DESCrita?	TERAPIA CONJUGADA	EFEITO ADVERSO	RESULTADOS
2004	BISWAS et al.	Camundongos	Tumores hepáticos induzidos por p-DAB.	não	- álcool dinamizado (veículo)	não	não	não	- Efeito antitumoral, antige-notóxico, modulação favorável de algumas enzimas de função hepática e menor incidência de anormalidades espermáticas.
2002	BISWAS et al.	Camundongos	Tumores hepáticos induzidos por p-DAB.	não	grupo de animais não tratados	não	não	- Esplenomegalia discreta em 2/5 animais tratados com Chelidonium 30 e 200cH.	- Efeito antitumoral, antige-notóxico, modulação favorável de algumas enzimas de função hepática.

Fonte: Elaborada pela autora.

5 DISCUSSÃO

A seleção dos artigos para esta revisão priorizou a acessibilidade das informações e o foco experimental. A maior parte dos estudos sobre o uso da homeopatia para o tratamento do câncer é orientada para ensaios clínicos, artigos de opinião e revisões. Dessa forma, uma revisão sistemática sob o ponto de vista experimental poderia trazer à luz aspectos relacionados ao uso da homeopatia para o tratamento de células tumorais em modelos *in vitro* e *in vivo*, ao mesmo tempo em que poderia apontar aspectos metodológicos que ainda necessitam aprimoramento.

Dessa forma, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, 22 estudos experimentais foram selecionados, sendo todos escritos em inglês e disponíveis na base de dados PubMed. Algumas características particulares foram ressaltadas a partir da análise desses trabalhos, dentre elas, o aspecto geográfico. A grande maioria dos artigos apresentava autores asiáticos, os quais assinavam o artigo isoladamente ou em parceria com autores de outras regiões do globo. Dentre os países asiáticos identificados, a Índia teve destaque numérico, como era de se esperar, uma vez que a homeopatia é mais institucionalizada nesse país. Há clínicas oncológicas que tratam pacientes com protocolos homeopáticos bem definidos, como a clínica Banerji (BANERJI; BANERJI, 2012). A pesquisa sobre os mecanismos celulares que embasam sua utilização é sustentada por pesquisadores de algumas universidades indianas com produção científica robusta e ativa, como a Universidade de Kalyani, West Bengal, India, sob a coordenação do Prof. Anisur Khuda-Bukhsh (KHUDA-BUKHSH, 2017).

Dentre os 22 estudos selecionados, não foram encontradas pesquisas sobre a homeopatia antes do ano de 2002, o que mostra a preocupação recente com esse assunto. Dentre as diferentes categorias de medicamentos, mais de 50% dos estudos analisados visavam conhecer os efeitos de altas diluições de tintura-mãe de plantas, conhecidas como fitoterápicos ou como medicamentos homeopáticos tradicionais descritos na matéria médica, como o *Gonolobus condurango* (SIKDAR et al., 2014; BISHAYEE et al., 2015), a *Phytolacca decandra* (FRENKEL et al., 2010; BATTACHARYY et al., 2012; ARORA et al., 2013), o *Conium maculatum* (MONDAL et al., 2014) e a *Thuja occidentalis* (MUKHERJEE et al., 2009). O *Carcinosinum*,

embora seja um nosódio também é um medicamento homeopático e foi abordado em um número restrito de artigos (MACLAUGHLIN et al., 2006; FRENKEL et al., 2010).

Quanto ao tempo de exposição das células tumorais aos medicamentos *in vitro*, a grande maioria dos trabalhos mostra os efeitos em 24 horas e poucos estudos mostram o acompanhamento da dinâmica celular em função do tempo, em até 5 dias, por exemplo (BANERJEE et al., 2010; WANI et al., 2016; SEKER et al., 2018), o que mimetizaria de forma mais adequada a evolução tumoral em uma condição natural. Esse viés poderia ser associado ao tempo de sobrevida de células em cultura, mas é um aspecto metodológico que poderia ser aprimorado no futuro. Da mesma forma, há poucos estudos *in vivo* ou *in vitro* de co-culturas celulares (CARDOSO et al., 2017) em relação aos estudos *in vitro*, o que traz limitações de compreensão sobre os efeitos sistêmicos dos medicamentos testados, bem como sobre os efeitos sobre o metabolismo e o micro-ambiente tumoral (THANGAPAZHAM et al., 2006; BISWAS et al., 2005; FERRARI et al., 2016). Da mesma forma, faltam estudos sobre o potencial terapêutico de associações medicamentosas, quer seja entre medicamentos homeopáticos, como visto em FERRARI et al. (2016), quer seja em entre medicamentos homeopáticos a alopáticos convencionais. Dado que o efeito mais comumente observado nos estudos *in vitro* foi o aumento do índice apoptótico nas células tratadas, entende-se que tal efeito poderia potencializar a eficácia de medicamentos quimioterápicos convencionais ou auxiliar na prevenção de alguns tipos de câncer, quando administrado em pacientes com diagnóstico precoce. Estudos experimentais e clínicos dessa natureza faltam no cenário de pesquisas disponíveis na literatura atual. Dois estudos recentes, dentre os selecionados nessa revisão, destacam-se pelo caráter inovador, dando elementos para a continuidade das pesquisas nesses temas. São eles: o complexo homeopático M1, que mostrou efeitos claros de inibição do desenvolvimento de melanoma murino, tanto *in vitro*, quanto *in vivo*, aplicado por inalação contínua (FERRARI et al., 2016) e os isoterápicos fabricados a partir de drogas anti-neoplásicas modernas, como o Paclitaxel e o Docetaxel (SEKER et al., 2018), os quais exibiram efeitos não lineares sobre a expressão de genes-chave para o crescimento tumoral, em células de tumor de mama humana, como os genes que codificam as proteínas p53, p21, COX-2, TUBB2A e TUBB3.

Todos os 22 estudos mostram uma vasta gama de potências (diluições) homeopáticas testadas, sem que haja uma padronização nesse sentido. As potências variaram deste a sexta diluição decimal (6X) até a décima diluição milesimal (10M),

passando por uma vasta lista de potências centesimais clássicas. Não foram observadas correlações entre potências e efeitos observados, reforçando seu caráter não linear, conforme descrito em estudos anteriores (BELLAVITE et al., 2015). Por exemplo, em dois trabalhos mostrou-se redução do tumor para potências específicas, mas não para outras (MACLAUGHLIN et al., 2006; KUMAR et al., 2007). Nota-se, portanto, a necessidade de padronização de potências e escalas a serem testadas *in vitro* e *in vivo*, de forma a facilitar a comparação dos resultados obtidos por autores diferentes. Dentre os 22 estudos analisados, apenas um apresentou resultado negativo, em que o tratamento não modificou nenhum dos parâmetros analisados. Curiosamente, esse também foi o único estudo que utilizou modelo experimental *ex-vivo* (THANGAPAZHAM et al., 2006). Talvez a manipulação das células nas diferentes etapas possa ter inserido novas variáveis, gerando vieses de interpretação. De qualquer forma, essa observação aponta para a necessidade de novos estudos *ex-vivo*, capazes de identificar variáveis importantes para revelar os efeitos dos medicamentos sobre as células tumorais. A proporção entre a quantidade de medicamentos inseridos na cultura celular e a quantidade de meio de cultura parece não afetar os resultados finais, em que se observa, sistematicamente, redução da viabilidade celular e do crescimento tumoral (WANI et al., 2016).

Dos 22 estudos levantados, em 14 experimentos utilizou-se linhagens de células originariamente humanas. Quanto às linhagens celulares estudadas, apenas um estudo utilizou linhagem mesenquimal – linfoma de Jurkat (WALCHLI et al., 2006), todos os demais concentraram-se em abordar linhagens epiteliais ou melanoma. Tal viés de amostragem também aponta a necessidade de se desenvolver novos estudos utilizando linhagens celulares diversas, no intuito de se conhecer a universalidade e a aplicabilidade dos medicamentos estudados. Não foram apontados efeitos adversos nos estudos *in vivo*, exceto um caso de esplenomegalia (BISWAS et al., 2002). Contudo, não se pode afirmar que esse achado seja um efeito adverso real ou simplesmente um indicador de imuno-estimulação.

A análise da qualidade metodológica dos estudos selecionados revelou que a maior parte dos estudos, tanto *in vitro* como *in vivo*, não foram feitos em cego em 18 experimentos e somente 1 estudo utilizou amostra randomizada, o que pode gerar vieses de interpretação dos resultados. Esse é outro ponto de destaque das análises, pois indica a necessidade de se adotar sistematicamente tais cuidados no desenho experimental de estudos futuros, com vistas a aumentar sua confiabilidade. Da mesma

forma, observa-se uma grande variabilidade de controles. Esse é um aspecto metodológico crítico, uma vez que a água ou o veículo dinamizado (agitado por sucussão) tem efeitos inespecíficos bem definidos (BONAMIN et al., 2018), sobretudo em culturas celulares, o que pode gerar vieses de interpretação. A sucussão do veículo produz nano-bolhas e o desprendimento do silício e outras partículas do fluxo que podem determinar efeitos inespecíficos sobre as células estudadas, falseando as conclusões (DALBONI et al., 2018). Apenas um estudo (SAMADDER et al., 2013) utilizou substância comparadora como controle positivo aos medicamentos testados. A padronização dos controles utilizados em estudos *in vitro* representa, portanto, uma etapa importante para o aprimoramento desses modelos experimentais.

De um modo geral, a revisão sistemática possibilitou mostrar a necessidade de mais repetições internas e externas, com a participação de outros laboratórios em estudos multicêntricos, bem como a necessidade da criação de protocolos padronizados para o tratamento das células tumorais *in vitro* e maior refinamento metodológico, para garantir a confiabilidade dos resultados e de suas implicações em situações clínicas, em especial no tocante à escolha dos controles e à necessidade de se destacar os efeitos específicos de cada medicamento daqueles inespecíficos, gerados pelo solvente dinamizado. Contudo, os dados coletados permitem mostrar a existência de efeitos moduladores da expressão de genes estratégicos para a proliferação e viabilidade celular, como genes pró e anti-apoptóticos, face à exposição das células a vários medicamentos. Tais efeitos possibilitam compreender o sucesso clínico observado em alguns países, como na Índia, mas também servem de ponto de partida para o aperfeiçoamento de protocolos terapêuticos, inclusive considerando-se possíveis associações medicamentosas, o que poderia representar um avanço importante na qualidade de vida dos pacientes e na mitigação dos efeitos tóxicos dos medicamentos anti-neoplásicos convencionais.

6 CONCLUSÃO

A análise crítica dos artigos selecionados sobre estudos dos efeitos de preparações homeopáticas em modelos de oncologia experimental revelou aspectos importantes sobre os efeitos desses medicamentos na biologia tumoral, como a expressão de proteínas pró-apoptóticas e de controle do crescimento celular, bem como a necessidade de aprimoramento metodológico, como a padronização de potências e escalas homeopáticas e dos controles utilizados, a fim de se conhecer, em estudos futuros, a especificidade de seus efeitos e o real impacto do uso desses medicamentos como terapia complementar no tratamento do câncer.

REFERÊNCIAS

- ARORA, S.; AGGARWAL, A.; SINGLA, P.; JYOTI, S.; TANDON, S. Anti-proliferative effects of homeopathic medicines on human kidney, colon and breast cancer cells. **Homeopathy**, v. 102, n. 4, p. 274–82, 2013.
- BANERJEE, A.; PATHAK, S.; BISWAS, S. J.; ROY-KARMAKAR, S.; BOUJEDAINI, N.; BELON, P.; KHUDA-BUKHSH, A. R. Chelidonium majus 30C and 200C in induced hepato-toxicity in rats. **Homeopathy**, v. 99, n. 3, p. 167-176, 2010.
- BANERJI, P.; BANERJI, P. **Homeopathy**: treatment of cancer with the Banerji protocols. Prasanta Banerji Homeopathic Research Foundation, India, 2012.
- BELLAVITE, P.; SIGNORINI, A.; MARZOTTO, M.; MORATTI, E.; BONAFINI, C.; OLISO, D. Cell sensitivity, non-linearity and inverse effects. **Homeopathy**, v. 104, n. 02, p. 139-160, 2015.
- BHATTACHARYYA, S. S.; DAS, J.; DAS, S.; SAMADDER, A.; DAS, D.; DE, A.; KHUDA-BUKHSH, A. R. Rapid green synthesis of silver nanoparticles from silver nitrate by a homeopathic mother tincture Phytolacca Decandra. **Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao**, v. 10, n. 5, p. 546-554, 2012.
- BISHAYEE, K.; MONDAL, J.; SIKDAR, S.; KHUDA-BUKHSH, A. R. Condurango (*Gonolobus condurango*) extract activates fas receptor and depolarizes mitochondrial membrane potential to induce ROS-dependent apoptosis in cancer cells in vitro: CE-treatment on HeLa: a ROS-dependent mechanism. **Journal of pharmacopuncture**, v. 18, n. 3, p. 32-41, 2015.
- BISHAYEE, K.; SIKDAR, S.; KHUDA-BUKHSH, A. R. Evidence of an Epigenetic Modification in Cell-cycle Arrest Caused by the Use of Ultra-highly-diluted *Gonolobus Condurango* Extract. **Journal of Pharmacopuncture**, v. 16, n. 4, p. 7-13, dez. 2013.
- BISWAS, S. J.; KHUDA-BUKHSH, A. R. Effect of a homeopathic drug, Chelidonium, in amelioration of p-DAB induced hepatocarcinogenesis in mice. **BMC Complement Altern Med.**, v. 10, n. 2, p. 4, abr. 2002.
- BISWAS, S. J.; KHUDA-BUKHSH, A. R. Evaluation of protective potentials of a potentized homeopathic drug, Chelidonium majus, during azo dye induced hepatocarcinogenesis in mice. **Indian J Exp Biol.**, v. 42, n. 7, p. 698-714, jul. 2004.
- BISWAS, S. J.; PATHAK, S.; BHATTACHARJEE, N.; DAS, J. K.; KHUDA-BUKHSH, A. R. Efficacy of the potentized homeopathic drug, Carcinosin 200, fed alone and in combination with another drug, Chelidonium 200, in amelioration of p-dimethylaminoazobenzene-induced hepatocarcinogenesis in mice. **J Altern Complement Med.**, v. 11, n. 5, p. 839-854, out. 2005.
- BONAMIN, L. A solidez da pesquisa básica em homeopatia. **Revista de homeopatia**, v. 80, n. 1/2, p. 89-97, 2017.

BONAMIN, L. **Discovering How Homeopathy Works.** Edição do Kindle. SBC, 2018.

BONAMIN, L. **Pesquisa sobre ultra-diluições e a teoria dos significados corporais.** Tributo a Madeleine Bastide, UNIP/UNISA, 2007.

BONAMIN, L.; ENDLER, P. Animal Models for studying homeopathy and high dilutions: Conceptual critical review. **Homeopathy**, 2010.

BONAMIN, L.; NAGAI, M. Y.; DALBONI, L.; PALOMBO, R.; CARDOSO, T.; CORREIA, M.; LALLO, M. Phosphorus modify macrophage-*E.cuniculi* interaction in a potency-dependent basis *in vitro*. **Homeopathy**, v. 107, n. S1, p. 55-78, 2018.

BRASIL. **Farmacopéia homeopática Brasileira.** 3ª Edição. 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259147/3a_edicao.pdf/cb9d5888-6b7c-447b-be3c-af51aaae7ea8>. Acesso em: 29 out. 2018.

CARDOSO, T.; PINTO, S.; CORREIA, M.; HURTADO, E.; BONAMIN, L. *In vitro* interaction between murine carcinoma cells and macrophages after treatment with *Carbo animalis*. Proceedings of the XXXI GIRI meeting, 7-8 set. 2017, Poland. **Int. J. High Dilution Res.**, v. 17, n. 1, p. 13, 2018. Disponível em: <www.hightdilution.org>. Acesso em: 20 set. 2018.

CIRIA, H.; GONZÁLEZ, M.; HOLANDINO, C. Antitumor effects of electrochemical treatment. **Chinese journal of cancer research**, Cuba, v. 25, n. 2, p. 223-34, 2013.

DALBONI, L. C.; COELHO, C. P.; PALOMBO PEDRO, R. R.; CORREIA, M. S.; DE SANTANA, F. R.; CARDOSO, T. N.; PINTO, S. A. G.; ALVARES-SARAIVA, A. M.; DUTRA-CORREA, M.; PERES, G. B.; HOLANDINO, C.; ROSSI, A.; CÉSAR, A. T.; WAISSE, S.; BONAMIN, L. V. Biological Actions, Electrical Conductance and Silicon-Containing Microparticles of Arsenicum Album Prepared in Plastic and Glass Vials. **Homeopathy**, 5 out. 2018.

FERRARI DE ANDRADE, L.; MOZELESKI, B.; LECK, A. R.; ROSSI, G.; DA COSTA, C. R.; DE SOUZA FONSECA GUIMARÃES, F.; ZOTZ, R.; FIALHO DO NASCIMENTO, K.; CAMARGO DE OLIVEIRA, C.; DE FREITAS BUCHI, D.; DA SILVA TRINDADE, E. Inhalation therapy with M1 inhibits experimental melanoma development and metastases in mice. **Homeopathy**, v. 105, n. 1, p. 109-118, fev. 2016.

FLORES-PÉREZ, A.; MARCHAT, L. A.; SÁNCHEZ, L. L.; ROMERO-ZAMORA, D.; ARECHAGA-OCAMPO, E.; RAMÍREZ-TORRES, N.; CHÁVEZ, J. D.; CARLOS-REYES, Á.; ASTUDILLO-DE LA VEGA, H.; RUIZ-GARCÍA, E.; GONZÁLEZ-PÉREZ, A.; LÓPEZ-CAMARILLO, C. Differential proteomic analysis reveals that EGCG inhibits HDGF and activates apoptosis is increase the sensitivity of non-small cells lung cancer to chemotherapy. **Proteomics Clin Appl.**, v. 10, n. 2, p. 172-182, fev. 2016.

FRASS, M.; FRIEHS, H.; THALLINGER, C.; SOHAL, N. K.; MAROSI, C.; MUCHITSCH, I.; GAERTNER, K.; GLEISS, A.; SCHUSTER, E.; OBERBAUM, M. Influence of adjunctive classicalhomeopathy on global health status andsubjective

wellbeing in cancer patients —A pragmatic randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2015 Jun;23(3):309-17.

FRENKEL, M.; MISHRA, B. M.; SEN, S.; YANG, P.; PAWLUS, A.; VENCE, L.; LE-BLANC, A.; COHEN, L.; BANERJI, P.; BANERJI, P. Cytotoxic effects of ultra-diluted remedies on breast cancer cells. *Int J Oncol.*, v. 36, n. 2, p. 395-403, fev. 2010.

FRENKEL, M. Is There a role for homeopathy in cancer care? Questions and Challenges. *Curr Oncol Rep.*, v. 17, n. 9, p. 43, set. 2015.

GHOSH, S.; SAHA, S.; KOLEY, M.; KUNDU, M.; MONDAL, R.; PATRA, S. Access to and Utilization of the Health Services Among the Patients in a Government Homeopathic Hospital in West Bengal, India: A Cross-Sectional Study). *J Evid Based Complementary Altern Med.*, v. 19, n. 4, p. 247-252, out. 2014.

GLEISS, A.; FRASS, M.; GAERTNER, K. Re-analysis of survival data of cancer patients utilizing additive homeopathy. *Complement Ther Med.*, p. 65-67, ago. 2016.

GUEDES, J. R. P.; BONAMIN, L. V.; CAPELOZZI, V. L. Water-Related Mechanisms Proposed for Storing and Transmitting Homeopathic Information: Putative Links with Biological Responses. *Homeopathy*, v. 107, n. 3, p. 172-180, ago. 2018.

INDIA. Ministry of AYUSH. **Central Council for Research in Homeopathy – CCRH.** Report 2016-2017. Disponível em: <<http://ayush.gov.in/sites/default/files/Annual%20report%20ccrh%202016-17.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2018.

KHUDA-BUKHSH, A. R. An overview of research at University of Kalyani in exploring some basic issues of Homoeopathy. *Indian J Res Homoeopathy*, v. 11, p. 147-157, 2017.

KLEIN, S. D.; WÜRTENBERGER, S.; WOLF, U.; BAUMGARTNER, S.; TOURNIER, A. Physicochemical Investigations of Homeopathic Preparations:A Systematic Review and Bibliometric Analysis—Part 1. *J Altern Complement Med.*, v. 24, n. 5, 409-421, mai. 2018.

KUMAR, K. B.; SUNILA, E. S.; KUTTAN, G.; PREETHI, K. C.; VENUGOPAL, C. N.; KUTTAN, R. Inhibition of chemically induced carcinogenesis by drugs used in homeopathic medicine. *Asian Pac J Cancer Prev.*, v. 8, n. 1, p. 98-102, jan.-mar. 2007.

MACLAUGHLIN, B. W.; GUTSMUTHS, B.; PRETNER, E.; JONAS, W. B.; IVES, J.; KULAWARDANE, D. V.; AMRI, H. Effects of homeopathic preparations on human prostate cancer growth in cellular and animal models. *Integr Cancer Ther.*, v. 5, n. 4, p. 362-372, dez. 2006.

MARZOTTO, M.; BONAFINI, C.; OLIOSO, D.; BARUZZI, A.; BETTINETTI, L.; LEVA, F.; GALBIATI, E.; BELLAVITE, P. Arnica montana Stimulates Extracellular Matrix

Gene Expression in a Macrophage Cell Line Differentiated to Wound-Healing Phenotype. **PLoS ONE**, 10 nov. 2016.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. The PRISMA Group. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PloS Med**, jul. 2009. journal.pmed1000097.

MONDAL, J.; PANIGRAHI, A. K.; KHUDA-BUKHSH, A. R. Anticancer potential of Co-nium Maculatum extract against cancer cells *in vitro*: Drug-DNA interaction and its ability to induce apoptosis through ROS generation. **Pharmacogn Mag.**, v. 10, n. 3, p. S524-S533, ago. 2014.

MONDAL, J.; SAMADDER, A.; KHUDA-BUKHSH, A. R. Psorinum 6 x triggers apoptosis signals in human lung cancer cells. **J Integr Med.**, v. 14, n. 2, p. 143-153, mar. 2016.

MUKHERJEE, A.; BOUJEDAINI, N.; KHUDA-BUKHSH, A. R. Homeopathic Thuja 30C ameliorates benzo(a)pyrene- induced DNA damage, stress and viability of perfused lung cells of mice *in vitro*. **J Integr Med.**, v. 11, n. 6, p. 397-404, nov. 2013.

PUSTIGLIONE, M.; GOLDENSTEIN, E.; CHENCINSKI, Y. Homeopatia: um breve panorama desta especialidade médica. **Revista de homeopatia**, v. 80, n. 1/2, p. 1-17, 2017.

SAMADDER, A.; DAS, S.; DAS, J.; PAUL, A.; BOUJEDAINI, N.; KHUDA-BUKHSH, A. R. The Potentized Homeopathic Drug, Lycopodium clavatum (5C and 15C) Has Anti-cancer Effect on HeLa Cells *In vitro*. **J Acupunct Meridian Stud.**, v. 6, n. 4, p. 180-187, ago. 2013.

ŞEKER, S.; GÜVEN, C.; AKÇAKAYA, H.; BAHTIYAR, N.; AKBAŞ, F.; ONARAN, İ. Evidence that Extreme Dilutions of Paclitaxel and Docetaxel Alter Gene Expression of *in vitro* Breast Cancer Cells. **Homeopathy**, v. 107, n. 1, p. 32-39, fev. 2018.

SIKDAR, S.; KUMAR SAHA, S.; RAHMAN KHUDA-BUKHSH, A. Relative Apoptosis-inducing Potential of Homeopathic Condurango 6C and 30C in H460 Lung Cancer Cells *In vitro*: -Apoptosis-induction by homeopathic Condurango in H460 cells. **J Pharmacopuncture**, v. 17, n. 1, p. 59-69, mar. 2014.

TEIXEIRA, Z. M. Fundamentação científica do princípio de cura homeopático na farmacologia moderna. **Revista de Homeopatia**, v. 80, n. 1/2, 2017.

THANGAPAZHAM, R. L.; GADDIPATI, J. P.; RAJESHKUMAR, N. V.; SHARMA, A.; SINGH, A. K.; IVES, J. A.; MAHESHWARI, R. K.; JONAS, W. B. Homeopathic medicines do not alter growth and gene expression in prostate and breast cancer cells *in vitro*. **Integr Cancer Ther.**, v. 5, n. 4, p. 356-361, dez. 2006.

THANGAPAZHAM, R. L.; RAJESHKUMAR, N. V.; SHARMA, A.; WARREN, J.; SINGH, A. K.; IVES, J. A.; GADDIPATI, J. P.; MAHESHWARI, R. K.; JONAS, W. B.

Effect of homeopathic treatment on gene expression in Copenhagen rat tumor tissues.
Integr Cancer Ther., v. 5, n. 4, p. 350-355, dez. 2006.

WÄLCHLI, C.; BAUMGARTNER, S.; BASTIDE, M. Effect of low doses and hight homeopathic Potencies in Normal and Cancerous Human Lymphocytes: An *in vitro* Isopathic Study. **J Altern Complement Med.**, v. 12, n. 5, p. 421-427, jun. 2006.

WANI, K.; SHAH, N.; PRABHUNE, A.; JADHAV, A.; RANJEKAR, P.; KAUL-GHANEKAR, R. Evaluating the anticancer activity and nanoparticulate nature of homeopathic preparations of Terminalia Chebula. **Homeopathy**, v. 105, n. 4, p. 318-326, nov. 2016.