

Dados Experimentais que Fundamentam Teorias Interpretativas sobre Ultradiluições. Tributo a *Madeleine Bastide*

Leoni Villano Bonamin¹

Resumo

A compreensão do fenômeno homeopático envolve várias questões de caráter multidisciplinar. A simples demonstração dos efeitos biológicos das ultradiluições, durante os anos 90, representa apenas um primeiro passo para o esclarecimento de seus mecanismos e propriedades. Bases racionais precisam ser construídas para nortear o entendimento de resultados experimentais, os quais não se vinculam ao modelo farmacológico clássico. Desde essa época, Madeleine Bastide e Agnès Lagache têm trabalhado no conceito de “significados corporais”, construído a partir de fundamentos filosóficos de raízes lacanianas e de resultados experimentais envolvendo ultradiluições. Neste trabalho, dados experimentais recentes são incorporados a essa construção, no sentido de permitir a caracterização do fenômeno homeopático e de suas propriedades intrínsecas. Tal suporte teórico de base experimental tem sido ferramenta indispensável para a elaboração de desenhos experimentais adequados, o que tem permitido grande avanço nesta área do conhecimento.

Palavras-chave

Fenômeno homeopático; Ultradiluições; Significados corporais; Desenhos experimentais

O problema dos dados experimentais envolvendo ultradiluições

Em 1988, a mais polêmica publicação sobre ultradiluições foi trazida à mídia científica pela revista *Nature*, revelando um trabalho conduzido por Jacques Benveniste e sua equipe em que se utilizava um modelo experimental clássico: a degranulação de basófilos. Nesse trabalho, ultradiluições de anti-IgE eram utilizadas no lugar das diluições ponderais de anti-IgE para a indução da degranulação de basófilos previamente sensibilizados com IgE *in vitro*. A curva oscilatória observada foi considerada um resultado positivo e a interpretação do fato foi atribuída à chamada “memória da água”, termo que é lembrado até os dias de hoje como sendo a suposta explicação científica da homeopatia.¹ Contudo, tal resultado não pôde ser reproduzido em outros laboratórios.^{2,3}

Anos mais tarde, a equipe liderada por Philippe Belon continuou os estudos utilizando o mesmo modelo, porém com algumas modificações: a inibição da degranulação dos basófilos sensibilizados foi obtida quando da incubação das células com *histamina* ul-

Abstract

An understanding of the homeopathic phenomenon involves several issues of a multidisciplinary nature. The simple demonstration of the biological effects of the ultra-dilutions, in the 1990s, represents merely the first step in the explanation of its mechanisms and properties. Rational grounds must be built in order to guide the understanding of the experimental results, which bear no relation to the classic pharmacological model. From this time on, Madeleine Bastide and Agnès Lagache have been working on the notion of “bodily significates”, built on philosophical Lacan-rooted grounds, as well as experimental results involving ultra-dilutions. In this paper, recent experimental data are added to this construction, in order to allow a characterization of the homeopathic phenomenon and its intrinsic properties. Such an experimental-grounded theoretical support has been a fundamental tool in the elaboration of fitting experimental designs, which has allowed for significant advancement in this field of knowledge.

Keywords

Homeopathic phenomenon; Ultra-dilutions; Bodily significates; Experimental designs

tradiluída, concomitantemente com anti-IgE em concentrações ponderais. Esse modelo foi exaustivamente reproduzido, inclusive em um estudo multicêntrico envolvendo seis diferentes universidades, em países diferentes.^{4,5}

Aparentemente contraditórios, os dados comentados acima nos dão a dimensão da dificuldade de se estudar as ultradiluições. Ao analisarmos ambos os estudos, notamos que, embora o modelo utilizado fosse o mesmo – degranulação de basófilos *in vitro* – o desenho experimental era bem diferente nos dois casos. No segundo caso, em que a demonstração do fenômeno é inquestionável, o modelo proposto está baseado na noção de **modulação** e não na **deflagração** do efeito biológico, como se pretendia demonstrar em 1988.

Dentre os fenômenos bioquímicos, sobretudo aqueles relacionados aos mediadores inflamatórios, uma mesma molécula pode desempenhar papel efetor ou modulador sobre um sistema, dependendo do contexto e da presença ou não de outros fatores concomitantes. A própria histamina pode atuar como agente efetor em receptores histaminérgicos ou como modulador sobre a célula

1. UNIP / UNISA. leonibonamin@gmail.com

que a liberou, quer seja um basófilo, um mastócito ou um neurônio.⁶ Contudo, no caso das ultradiluições, os efeitos parecem ser exclusivamente modulatórios e podem ser observados em modelos experimentais não necessariamente ligados ao processo inflamatório.⁷⁻¹¹ As propriedades que surgem das observações experimentais, portanto, ao mesmo tempo em que nos dão pistas sobre a caracterização do fenômeno, nos afastam dos mecanismos bioquímicos conhecidos.

Isopatia e similitude

Grande parte dos modelos experimentais elaborados para o estudo das ultradiluições são feitos com substâncias endógenas ou análogas, como o exemplo acima. Tais substâncias endógenas são processadas segundo a farmacotécnica homeopática e utilizadas como fator modulador de processos biológicos relacionados às suas funções fisiológicas originais. Esses modelos experimentais são chamados de *iso-endopatia*, pois não refletem de maneira estrita o princípio de similitude, estabelecido exclusivamente por analogia sintomática.

Em estudos conduzidos *in vitro*, células expostas a agentes citotóxicos exógenos e tratadas previamente com preparações diluídas e succionadas destes mesmos agentes apresentam maior viabilidade em relação ao controle. Tais substâncias, preparadas segundo a farmacotécnica homeopática e utilizadas para bloquear os efeitos de doses maiores delas próprias, são chamadas de agentes *isopáticos* ou *isoterápicos* (iso = igual). Contudo, o pré-tratamento das mesmas com ultradiluições de agente citotóxico diferente do utilizado para a intoxicação não produz o mesmo efeito.¹² Da mesma forma, variações no padrão celular também podem desencadear resultados diferentes. Walchli *et al.* demonstraram que potências muito altas de isoterápicos de cádmio protegem apenas células obtidas de culturas primárias, mas não protegem células provenientes de linhagens tumorais.¹³ Assim, destes modelos de isopatia se apreendem dois aspectos importantes: a *especificidade* da proteção e a necessidade de determinados *estados celulares* para que o efeito protetor se manifeste. Em outras palavras, a manifestação do efeito das ultradiluições de cádmio depende diretamente das *condições prévias* do sistema vivo envolvido, ao contrário do que se observa na toxicologia clássica, em que os efeitos tóxicos estão diretamente relacionados à natureza da molécula e de suas interações com as membranas biológicas. Essa dependência das condições prévias do sistema vivo também se observa em modelos de *similitude* propriamente dita.

A *memória* é outra propriedade presente nos processos biológicos modulados pelas ultradiluições. Tal propriedade é facilmente observada em estudos na área da imunologia. Em elegante modelo sobre resposta imune humoral, Weisman *et al.* demonstraram que o pré-tratamento intraperitoneal com antígeno ultradiluído (10^{-36} M), por um mês, seguido da imunização dos camundongos com o mesmo antígeno em concentrações ponderais, produz resposta imune humoral com aumento de IgG (imunoglobulinas de memória), ao contrário do grupo controle, que produziu aumento de IgM (imunoglobulinas primárias).¹⁴ Esse estudo mostrou que a indução de memória imunológica com antígeno ultradiluído é possível.

Outra característica importante para a compreensão das ultradiluições é sua *desvinculação das propriedades farmacocinéticas*. Bonamin *et al.* (2001) demonstraram que a atividade moduladora da dexametasona 7CH e 15CH sobre a atividade farmacológica da mesma é *instantânea*, ou seja: a administração de ambas as prepa-

rações (farmacológica e ultradiluída) na *mesma seringa* produz efeitos observáveis simultâneos.¹⁰ Assim, a presença de dexametasona ultradiluída bloqueou instantaneamente a atividade da mesma substância em doses ponderais, considerando-se o edema inflamatório e a migração de células inflamatórias.

Mais recentemente, tem-se observado que a *interferência de fatores físicos* – em especial, de energia eletromagnética – sobre as preparações ultradiluídas preparadas segundo a farmacotécnica homeopática podem determinar o desaparecimento de seus efeitos modulatórios.^{15,16}

Talvez o aspecto mais intrigante em relação às propriedades das ultradiluições seja a *não linearidade* de efeitos. Vários estudos utilizando modelos *in vivo* e *ex-vivo*, sobretudo envolvendo *iso-endopatia*, convergem para a obtenção de *curvas potência-efeito oscilatórias*.^{4,17-20} No trabalho de Aurélia Cristea e colaboradores (1997), a importância da succussão para a deflagração desse padrão oscilatório é revelada claramente.¹⁸

A questão da não-linearidade torna-se ainda mais evidente nos modelos de *similitude* propriamente ditos, mas, ao mesmo tempo, é motivo de controvérsia na literatura. Nesses modelos, assim como na prática clínica homeopática, a baliza para a observação dos efeitos das ultradiluições é a *analogia sintomática*, e os efeitos biológicos que surgem do tratamento são gerais e difusos em vários parâmetros simultâneos. Tanto na clínica humana quanto veterinária, por exemplo, observa-se a evolução de alterações funcionais envolvendo diversos sistemas orgânicos simultaneamente, associada a alterações comportamentais e psicológicas com reflexos sociais e na qualidade de vida.²²

Tais efeitos dispersos não têm entre si, como fio condutor central, um sistema molécula-receptor específico, como ocorre após a administração de um fármaco. Nesses casos, o efeito terapêutico e os efeitos colaterais surgem nítida e simultaneamente em função da distribuição de receptores específicos pelo corpo. Ao contrário, as mudanças deflagradas pela similitude sintomática são muito mais gerais, normalmente associadas à tendência do sistema vivo em *resgatar o estado de normalidade prévio*.¹¹ Por isso, muitas vezes são vistas como alterações inespecíficas e são facilmente confundidas com efeito placebo.²²⁻²⁹

Os efeitos da similitude, portanto, mostram uma não-linearidade embutida em um conceito de *globalidade* ou *totalidade*. Por outro lado, embora aparentemente imprecisas, as observações dos efeitos gerais de um medicamento homeopático manifestos *a posteriori*, associadas às expectativas de efeitos determinados *a priori* pela patogenesia, indicam haver coerência e convergência entre eles, quando analisados por modelos matemáticos adequados.³⁰ O *sintoma* é chave do princípio de similitude.

É importante considerar que, embora seja tradicionalmente observada na clínica humana, a terapêutica por similitude estrita também gera mudanças específicas observáveis em animais de laboratório e de plantas, sob diversas condições experimentais.^{11,31-34} A similitude e suas características de não-linearidade e globalidade podem ser consideradas um fenômeno biológico único e que merece estudos mais aprofundados.

Em resumo, a análise global dos principais estudos experimentais envolvendo ultradiluições resulta na emergência de determinadas propriedades fenomenológicas não aplicáveis ao modelo farmacológico clássico (Quadro 1).

As teorias explicativas face às propriedades fenomenológicas das ultradiluições

1. Teorias antigas

Efeito rebote

Tradicionalmente, a atividade dos medicamentos homeopáticos tem sido atribuída ao chamado “efeito secundário”, conforme proposto originalmente por Hahnemann no livro *Organon*. Assim, uma dada substância, quando em doses infinitesimais, seria desprovida de seus efeitos primários sobre o organismo sensível, mas manteria seus efeitos secundários.

Essa asserção é normalmente associada à noção de *efeito rebote*, descrito pela farmacologia clássica como sendo fenômeno observável em várias situações clínicas, em que a utilização intensiva de uma substância que modifica determinadas funções fisiológicas induz resposta adaptativa do sistema no sentido oposto. Por exemplo: embora a aspirina seja conhecida por seus efeitos de inibição à agregação plaquetária, o uso de aspirina por um período muito longo pode levar a um estado de hipercoagulabilidade sanguínea. Tais efeitos também são observados em drogas de última geração.^{35,36}

A hipótese do efeito rebote como explicação para a homeopatia, contudo, tem despertado polêmica entre pesquisadores desde os anos 90.³⁷⁻³⁹ Do ponto de vista fenomenológico, se considerarmos as propriedades das ultradiluições identificadas em estudos experimentais, conforme exposto na primeira parte deste texto, observaremos que tais propriedades não têm relação biunívoca com as características farmacológicas do chamado *efeito rebote*.

O *efeito rebote*, por sua vez, não apresenta refinamentos como a *dependência do contexto e da organização celular*, nem tampouco a *reação global*, tal como se observa nos experimentos conduzidos com isopatia e similitude. Ao contrário, sua ação guarda clara linearidade, na dependência de substratos bioquímicos nos tecidos envolvidos, como pode ser vista nos exemplos: ácido acetil-salicílico, anti-depressivos e broncodilatadores.³⁶

É importante ressaltar que, embora não satisfaça como hipótese explicativa para a homeopatia em senso estrito, a identificação de *efeito rebote* – ou efeito secundário – em moléculas de uso terapêutico convencional pode ser um ótimo e moderno método de triagem de novas substâncias potencialmente úteis para a medicina homeopática,^{35,36,39} em adição aos métodos tradicionais de triagem, os quais são de execução e reprodução difícilíssima, como o é a experimentação patogênica.

Hormesis e regulação cibernética

Em 1877, Hugh Schultz publicou um artigo defendendo a tese de que a resposta a um estímulo sobre a célula viva é inversamente proporcional à intensidade ou quantidade do mesmo. Ao mesmo tempo, o psiquiatra Rudolf Arndt desenvolveu uma “Lei Básica da Biologia”, em que um estímulo leve aceleraria a atividade vital, um estímulo de médio a forte elevaria a atividade vital, um estímulo forte a suprimiria e um estímulo muito forte cessaria por completo essa mesma atividade vital. Nos anos seguintes, ambos se dedicaram à demonstração experimental de tais observações. Em 1888, Arndt e Schultz demonstraram o efeito estimulante sobre o crescimento das leveduras quando agentes tóxicos (cloreto de mercúrio, ácido arsênico, ácido crômico, ácido salicílico e ácido fórmico) eram administrados em doses muito baixas às culturas. A partir desses estudos, surgiu a chamada “Lei de Arndt-Schultz.”⁴⁰

O conceito de hormesis ou Lei de Arndt-Schultz é facilmente observado nos trabalhos de Bellavite *et al.*^{41,42} Nesses estudos, concentrações muito baixas de agentes quimiotáticos foram capazes de inibir a atividade de neutrófilos *in vitro*. Trata-se de um modelo estritamente molecular. Hormônios e citocinas não raro apresentam efeitos antagonísticos sobre determinadas células em função de sua concentração. Muitos hormônios, inclusive, atuam em concentrações plasmáticas muito baixas, como é o caso da melatonina, cuja concentração plasmática está na ordem de 10^{-11} M durante o dia,⁴³ praticamente, a mesma ordem de grandeza das diluições 5 ou 6CH.

Em um plano mais avançado, observa-se que a combinação de estímulos em diferentes concentrações, muitas vezes amplificada pela interação bidirecional de vários fatores simultâneos, determina padrões de comportamento celular bem definidos. Tais padrões podem implicar em diferentes estados de funcionamento.^{44,45} A estes padrões de interações múltiplas dá-se o nome de *regulação cibernética*. A psico-neuro-imuno-endocrinologia, por exemplo, só pode ser compreendida em termos de regulação cibernética.⁴⁶⁻⁴⁸

Como tais redes modulatórias são frequentemente observadas entre substâncias endógenas que operam em muito baixas concentrações, propôs-se, no passado, que tais redes poderiam ser a base racional para a compreensão da homeopatia. Contudo, analisando-se as características próprias da hormesis e da regulação cibernética, bem como seu papel nos processos fisiopatológicos, depara-se com a constatação de que elas também não se enquadram em todas as propriedades observadas a partir das ultradiluições. Mais uma vez, as observações experimentais sobre os sistemas dinamizados revelam “arestas” ainda não respondidas pelas hipóteses explicativas propostas.

O modelo da memória da água ou Transferência de Frequência Farmacológica (TFF)

Este modelo foi proposto por Citro *et al.*,⁴⁹ em colaboração com outros autores.⁵⁰⁻⁵² Trata-se da possível transferência da atividade farmacológica molecular entre sistemas biológicos, através de processos que envolvem campos magnéticos. Nesse caso, o efeito farmacológico específico da substância é observado após a TFF. Assim, o efeito observado é semelhante ao efeito primário. Não se observa, aqui, o efeito oposto, ou secundário. Esse achado abre um universo novo dentro da farmacologia moderna, sobretudo por facilitar a compreensão de fenômenos relacionados à ação de solventes que, sob condições bem específicas, poderiam alterar a atividade de receptores. Contudo, tais demonstrações experimentais são de difícil reprodutibilidade e ainda, à exceção da especificidade, da ação instantânea e da interferência de fatores eletromagnéticos, as demais propriedades que caracterizam o princípio de similitude, sobretudo a não-linearidade e a dependência das condições prévias, não podem ser definidas como propriedades intrínsecas das TFF. Embora sedutoras e aparentemente coerentes com a hipótese da memória da água, essas observações também não constituem base explicativa suficiente para a compreensão do fenômeno homeopático *strictu sensu*.

2. Teorias recentes

A teoria dos significados corporais e o conceito de biossemiótica
Talvez a *dependência das condições prévias do sistema sensível* e a

não linearidade / globalidade do fenômeno sejam os dois aspectos mais críticos para a organização e a interpretação de um estudo experimental, pois são facilmente confundidos com artefatos. Há necessidade, então, de se conceber linhas de raciocínio diferentes da farmacologia tradicional, bem como modelos matemáticos que possam balizar de maneira objetiva a diversidade dos resultados obtidos. Em relação a este último aspecto, algumas tentativas têm sido apresentadas nos últimos anos.^{20,33,53-55}

A constatação de propriedades específicas dos sistemas dinâmicos e a dificuldade em se desenhar modelos experimentais e teorias explicativas que possam esclarecer tais propriedades indicam a necessidade de se recuar as expectativas. Assim, ao invés de se buscar a explicação para um provável mecanismo de ação das ultradiluições, pode-se partir de uma base ainda mais fundamental: a descrição de suas propriedades.⁵⁷ O intuito, então, passa a ser a busca de um modo de raciocinar sobre os resultados obtidos.⁵⁸ A teoria dos significados corporais, portanto, é uma teoria interpretativa, construída passo a passo, nos últimos 15 anos, sem pretensões explicativas imediatas.^{57,59-62}

Durante os anos 90, Bastide e Lagache^{59,60,61,63,64} trabalharam na construção de uma base racional que fosse fundamentada a partir de dados experimentais e ao mesmo tempo compatível com os princípios da homeopatia descritos por Hahnemann. O resultado dessa parceria foi a “Teoria dos Significados Corporais”. Segundo esta, os sistemas vivos trocariam *informações* com o meio, moleculares ou não, as quais teriam impacto na organização geral do sistema caso *fizessem sentido* para o mesmo. Tal abordagem tem sintonia direta com o conceito de *globalidade*, descrito acima,⁶⁵⁻⁶⁶ e se enquadra no moderno modelo de biossemiótica.⁶⁷

O paradigma dos significados corporais, portanto, propõe um terceiro canal biológico de comunicação. Semântico, não bioquímico. A perspectiva semântica tem sido estudada pela biossemiótica, uma ciência emergente que permite uma abordagem multidisciplinar da diversidade e da irregularidade dos sistemas vivos, no sentido de caracterizá-los segundo sua interconectividade de seus múltiplos sinais e não por seus componentes. Essa nova abordagem tem sido útil para a compreensão de processos vivos complexos, aparentemente desconexos ou incompreensíveis, como é o caso do fenômeno homeopático.

Segundo Bastide e Lagache, os resultados obtidos dos estudos sobre ultradiluições permitem vislumbrar que a modulação dos processos biológicos por preparações isopáticas e homeopáticas se fazem através de diferentes níveis de comunicação.^{65,68}

No plano molecular, as diversas interações celulares podem ocorrer em diferentes graus de complexidade, os quais podem sobrepor-se. Assim se vê os processos que envolvem a ligação droga-receptor. Tomando-se o exemplo dos peptídeos, a ligação entre estes e seu receptor específico na superfície da célula-alvo permite deflagrar reações intracelulares em cascata capazes de modificar diretamente as funções da mesma e/ou de ativar grupos de genes que modulam tais funções. Este seria o *primeiro nível de comunicação* dos sistemas biológicos.

Variações de complexidade deste princípio podem ser observadas em condições fisiológicas. Mudanças nas concentrações de hormônios podem fazer variar a direção de seus efeitos. Da mesma forma, a ação conjunta de dois ou mais hormônios pode deflagrar uma resposta do sistema totalmente diferente daquela que

seria deflagrada por apenas um hormônio, como se observa na regulação cibernética.

A regulação cibernética dos sistemas vivos, portanto, constitui-se um *segundo nível de comunicação* molecular. Analisando-se o ser vivo sob este ponto de vista, surge a seguinte pergunta: o que determina os diferentes padrões combinatórios entre os elementos bioquímicos de um dado processo biológico? Seria possível mudar os padrões combinatórios sem necessariamente alterar bioquimicamente seus elementos?

Essa questão remete ao conceito de *informação não molecular*. Para que seus interlocutores pudessem conceber tal conceito, Madeleine Bastide costumava utilizar a história de Robinson Crusoe como alegoria. Quando se achava perdido em uma ilha deserta, Robinson Crusoe avistou pegadas humanas na praia e concluiu: não estou só. A pegada, portanto, é a informação, o traço do objeto que não está mais lá, mas que permitiu deflagrar uma conclusão importante e uma mudança significativa no estado de espírito e nas atitudes subseqüentes do herói perdido. Obviamente, se Robinson Crusoe estivesse na praia de Copacabana, no verão, jamais faria tal observação. A força e o significado de uma informação dependem diretamente do contexto na qual está inserida. Assim, a pegada seria uma *informação* que traria em si significados importantes, mas não o próprio *objeto* ou *matriz* (o pé da pessoa que por ali passou). A areia, portanto, seria o carreador desta informação. Se o mar tivesse avançado antes que Robinson Crusoe tivesse chegado à praia, a informação desapareceria. Assim, se o *carreador* é modificado, a informação desaparece.

Uma informação é a representação de um objeto, mas não é o objeto. Para que essa representação possa ser percebida e decodificada é preciso que o sistema receptor dessa informação seja suficientemente sensível a ela, ou seja, é preciso que esta representação do objeto faça *sentido* ao receptor.⁶⁹

A proposta de Bastide e Lagache, portanto, amplia os níveis de comunicação biológica para outros dois patamares: o *nível três*, correspondente ao princípio de identidade ou isopatia;^{12,70,71} e o nível quatro, ou similitude propriamente dita,^{11,31,34} ambos inseridos em um contexto não-molecular, mas informacional. Trata-se de uma proposta simples e de grande valia para os pesquisadores que decidem mergulhar neste árduo assunto. A adoção do raciocínio proposto por Bastide e Lagache tem sido uma ferramenta fantástica para a concepção de desenhos experimentais e para uma relativa predição de resultados. Não é difícil imaginar, portanto, a magnitude da importância dessa teoria para o desenvolvimento da emergente ciência homeopática.

Para que a proposta de Bastide e Lagache possa ser confrontada futuramente com novos dados experimentais, é preciso definir claramente o conceito de informação e as propriedades que emergem exclusivamente de um sistema dessa natureza.⁶² Enquanto os dados obtidos a partir de estudos experimentais revelarem tais propriedades, a teoria ganha solidez. O Quadro 1 traz uma representação esquemática sobre as propriedades da informação biológica não molecular e as referências dos estudos que as demonstram.

Data de apresentação: 15/08/07

Data de aceitação: 30/10/07

Não foi declarado conflito de interesses.