

Marcus Zulian Teixeira

***PROTOCOLO DE
EXPERIMENTAÇÃO
PATOGENÉTICA
HOMEOPÁTICA EM
HUMANOS***

**São Paulo
Edição do Autor
2013**

ISBN 978-85-911526-8-1



9 788591 152681

Copyright © 2013 Marcus Zulian Teixeira (editor-autor)

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta obra pode ser reproduzida, arquivada ou transmitida, de nenhuma forma ou por nenhum meio, sem a permissão expressa do editor.

Depósito Legal e Registro: 599730 (08/05/2013)

Escritório de Direitos Autorais - Fundação Biblioteca Nacional (Avenida Rio Branco 219 - Rio de Janeiro/RJ - Brasil - 20040-008): <http://www.bn.br/eda>.

ISBN: 9788591152681 (07/05/2013)

Agência Brasileira do ISBN - Fundação Biblioteca Nacional (Avenida Rio Branco 219 - Rio de Janeiro/RJ - Brasil - 20040-008): <http://www.isbn.bn.br>.

ISBN 978-85-911526-8-1



Como citar essa obra:

Teixeira, Marcus Zulian. *Protocolo de experimentação patogenética homeopática em humanos*. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira, 2013.

Protocolo de Experimentação Patogenética Homeopática em Humanos

Sinopse do Estudo

TÍTULO DO ESTUDO	Protocolo de Experimentação Patogenética Homeopática em Humanos.
TIPO DE RELATO	Protocolo clínico
DATA DA EDIÇÃO	
FASE DO ENSAIO CLÍNICO	Fase 1
INDICAÇÃO	Conhecimento dos efeitos patogênicos dos medicamentos dinamizados (ultradiluídos), para serem utilizados segundo o princípio da similitude terapêutica.
OBJETIVOS DO ESTUDO	Analisar a propriedade das substâncias ultradiluídas ou dinamizadas (medicamentos homeopáticos) de despertar efeitos patogênicos em experimentadores sadios.
MEDICAÇÃO E DOSAGEM	Substâncias de qualquer origem (mineral, vegetal, animal, química, etc.) preparadas segundo a farmacotécnica homeopática (diluições e agitações seriadas), administradas em doses repetidas e diárias por um período máximo de 14 dias, suspensas após o surgimento de manifestações patogênicas evidentes.
DESENHO DO ESTUDO	Ensaio clínico prospectivo e randomizado, cruzado ou sequencial, duplo-cego, placebo controlado, com 5 a 20 experimentadores sadios e a duração de 6-12 meses, com acompanhamento em visitas quinzenais.
POPULAÇÃO EM ESTUDO	Indivíduos com idade entre 18-60 anos, de ambos os sexos e qualquer raça, considerados 'aparentemente saudáveis'.
VARIÁVEIS EM ESTUDO	Avaliar a ocorrência de manifestações patogênicas após a experimentação de substâncias ultradiluídas em comparação com a experimentação de substância inerte (placebo). Relacionar os efeitos patogênicos a possíveis alterações fisiológicas, através de exames complementares.
PROVAS ESTATÍSTICAS	A serem definidas.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	05
I.1. Fundamentos da homeopatia	05
I.2. Experimentação patogenética homeopática segundo Hahnemann	07
I.3. Experimentação patogenética homeopática contemporânea	10
I.4. Propostas de protocolos de experimentação patogenética homeopática em humanos	14
II. OBJETIVOS DO ESTUDO	17
III. DESCRIÇÃO DO ESTUDO	18
III.1. Fase 1 (pré-observação e avaliação dos experimentadores)	18
III.2. Fase 2 (ensaio clínico randomizado cruzado ou sequencial, placebo-controlado)	19
IV. POPULAÇÃO ESTUDADA	22
IV.1. Critérios de inclusão	22
IV.2. Critérios de exclusão	22
IV.3. Restrições a serem observadas	22
V. TRATAMENTO PRÉVIO E CONCOMITANTE	23
V.1. Considerações gerais	23
VI. NÚMERO DE PACIENTES	24
VII. DURAÇÃO DO ESTUDO	25
VIII. CONDUÇÃO DO ESTUDO	26
VIII.1. Instruções gerais	27
VIII.2. Esquema de visitação	28
IX. ESCOLHA E DISPENSAÇÃO DA SUBSTÂNCIA A SER EXPERIMENTADA	31
X. EVENTOS ADVERSOS OU EFEITOS PATOGENÉTICOS HOMEOPÁTICOS	33
X.1. Classificação dos efeitos patogenéticos	34
X.2. Validação dos Resultados da Experimentação Patogenética Homeopática	35
X.2.1. Critérios de atribuição causal para os efeitos patogenéticos	35
X.2.2. Classificação de validade dos efeitos patogenéticos semelhantes despertados pelas substâncias ativa e placebo	36
X.2.3. Classificação dos efeitos patogenéticos quanto à intensidade, duração, associação temporal e convicção íntima do experimentador	36
X.2.4. Classificação dos efeitos patogenéticos quanto à peculiaridade, modalização, reprodutibilidade e desaparecimento de sintomas habituais	37

X.2.5. Classificação quali-quantitativa dos efeitos patogenéticos segundo os critérios de atribuição causal	38
X.2.6. Avaliação complementar dos efeitos patogenéticos homeopáticos	38
X.3. Notificação dos efeitos patogenéticos	39
X.4. Monitorização de eventos adversos ou efeitos patogenéticos homeopáticos	39
X.5. Orientações para o tratamento de eventos adversos ou efeitos patogenéticos homeopáticos	39
XI. DESCONTINUAÇÃO DO ESTUDO	41
XII. ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
XII.1. População	42
XII.2. Análise dos efeitos patogenéticos homeopáticos	42
XII.3. Matéria Médica e Repertório de sintomas homeopáticos	42
XIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
XIV. ANEXOS	46
Anexo I – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	46
Anexo II – História clínica geral e homeopática	50
Apêndice 1 – Interrogatório de modalização dos sintomas	54
Apêndice 2 - Tabela de sinais e sintomas descritos pelo experimentador na fase 1	55
Anexo III – Exame clínico geral e homeopático	56
Anexo IV – Exames complementares de rotina	57
Anexo V – Dinâmica da experimentação	58
Anexo VI – Diário de experimentação	59
Anexo VII - Ficha de notificação dos efeitos patogenéticos	61

I. INTRODUÇÃO

I.1. Fundamentos da homeopatia

O modelo homeopático de tratamento das doenças humanas foi criado em 1796 por Samuel Hahnemann a partir da autoexperimentação patogenética da *Cinchona officinalis* e fundamenta-se nos seguintes pressupostos: aplicação do princípio de cura pela semelhança sintomática, utilizando doses infinitesimais de substâncias medicinais experimentadas previamente em indivíduos sadios, prescritas na forma de medicamentos únicos que englobem a totalidade sintomática característica da individualidade enferma^{1,2}.

Contrapondo o tratamento enantiopático (paliativo, antipático ou antagônico) moderno, que utiliza o princípio dos contrários para suprimir os sintomas incomodativos e manter em equilíbrio as disfunções orgânicas, o tratamento homeopático visa ‘estimular uma reação do organismo contra suas próprias mazelas’, induzida pela propriedade dos medicamentos de causarem transtornos semelhantes nos indivíduos sadios: “toda droga causa certa alteração no estado de saúde humano pela sua *ação primária*; [...] a esta ação primária do medicamento, o organismo opõe sua força de conservação, chamada *ação secundária ou reação vital*, no sentido de neutralizar o distúrbio inicial” (*Organon da arte de curar*, § 63)³. Como “reação vital” ou “ação secundária”, entendamos a resposta integrada do organismo (sistema psico-neuro-imuno-endócrino-metabólico) no sentido de manter a homeostase interna.

Observando que esta ação secundária ou resposta homeostática poderia ser empregada como reação curativa, desde que direcionada no sentido correto, Hahnemann propôs um modelo terapêutico que utiliza medicamentos que produzem, em sua ação primária no organismo humano, uma doença medicamentosa artificial com sinais e sintomas semelhantes à doença natural, com o intuito de estimular uma reação fisiológica paradoxal e contrária à doença artificial experimentalmente induzida e, por sua vez, à doença natural semelhante. Daí surgiu o princípio de cura pela similitude: “todo medicamento capaz de despertar determinados sintomas no indivíduo sadio pode ser capaz de curar estes mesmos sintomas no indivíduo doente”.

Com o objetivo de conhecer os poderes intrínsecos das drogas em promover manifestações patogenéticas nos indivíduos, a fim de poder aplicar o princípio da similitude terapêutica, Hahnemann passou a experimentar uma série de substâncias em indivíduos considerados ‘sadios’ (“experimentação patogenética homeopática” ou “ensaio patogenético homeopático” ou EPH), observando os efeitos diretos ou primários de qualquer ordem (psíquica, geral e física) despertados pelas substâncias nos experimentadores e confeccionando a *Matéria Médica Homeopática*, livros textos que contêm a descrição de todos os sinais e sintomas que as substâncias causaram nos experimentadores. À medida que defrontava pacientes com manifestações sintomáticas semelhantes às drogas experimentadas, administrava-as a estes enfermos no sentido de despertar a reação curativa do organismo (*similia similibus curentur*).

Ao invés de utilizar medicamentos que atuam suprimindo os sintomas incomodativos do desequilíbrio orgânico (princípio terapêutico enantiopático ou paliativo dos fármacos modernos), a homeopatia administra substâncias que ao serem experimentadas em indivíduos sadios provocam sintomas semelhantes aos que se desejam tratar (princípio da similitude terapêutica). Com isto, pretende ‘estimular o organismo a reagir contra os próprios sintomas da doença’,

¹ Teixeira MZ. Homeopatia: ciência, filosofia e arte de curar. Rev Med (São Paulo). 2006; 85(2): 30-43.

² Teixeira MZ. Evidências científicas da episteme homeopática. Rev Homeopatia (São Paulo). 2011; 74(1-2): 33-56.

³ Hahnemann S. Organon da arte de curar. 6ª ed. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.

utilizando a ‘reação paradoxal’ ou ‘efeito rebote’ da farmacologia moderna^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16} como estímulo curativo^{17,18,19,20,21,22,23}.

Assim sendo, o medicamento homeopático funcionaria como um direcionador e modulador da resposta homeostática, no sentido de manter o equilíbrio do meio interno. À semelhança da imunoterapia moderna, que visa estimular o sistema imunológico a reagir contra um determinado agente etiológico, o tratamento homeopático induziria os diversos sistemas orgânicos, modulados pela diversidade de sinais e sintomas característicos da individualidade enferma, a reagirem contra seus desequilíbrios.

Adaptada a este princípio curativo, a anamnese homeopática busca levantar o maior número de sinais e sintomas do indivíduo, enfatizando as peculiaridades e modalizações dos mesmos, traçando uma totalidade sintomática característica do paciente e de seus transtornos orgânicos. De posse desta imagem do binômio doente-doença, o médico homeopata recorre à *Matéria Médica Homeopática*, selecionando os medicamentos que despertaram na experimentação patogenética os sintomas mais semelhantes ao quadro em questão. A escolha do medicamento mais indicado implica na correta valorização dos sintomas característicos do indivíduo, que pode levar algum tempo para ser alcançada, em vista da complexidade humana.

⁴ Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998.

⁵ Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. Homeopathy 1999; 88: 112-20.

⁶ Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. Homeopathy 2006; 95: 229-36.

⁷ Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. Homeopathy 2007; 96: 67-8.

⁸ Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. Homeopathy 2007; 96: 135-7.

⁹ Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? Homeopathy 2009; 98: 114-21.

¹⁰ Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. Homeopathy 2010; 99: 255-62.

¹¹ Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. Homeopathy 2011; 100: 148-56.

¹² Teixeira MZ. Rebound effect of drugs: fatal risk of conventional treatment and pharmacological basis of homeopathic treatment. Int J High Dilution Res 2012; 11: 69-106.

¹³ Teixeira MZ. Antiresorptive drugs (bisphosphonates), atypical fractures and rebound effect: new evidence of similitude. Homeopathy 2012; 101: 231-42.

¹⁴ Teixeira MZ. Immunomodulatory drugs (natalizumab), worsening of multiple sclerosis, rebound effect and similitude. Homeopathy 2013; 102: 215-224.

¹⁵ Teixeira MZ. Efeito rebote dos fármacos modernos: evento adverso grave desconhecido pelos profissionais de saúde. Rev Assoc Med Bras 2013; 59(6): 629-638.

¹⁶ Teixeira MZ. *Similia similibus curentur*: o princípio de cura homeopático fundamentado na farmacologia moderna. Rev Med (São Paulo) 2013; 92(3): 183-203.

¹⁷ Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. Medical Hypotheses 2003; 60: 276-83.

¹⁸ Teixeira MZ. ‘Paradoxical strategy for treating chronic diseases’: a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. Homeopathy 2005; 94: 265-6.

¹⁹ Teixeira MZ. Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira. 3v. 2010. Disponível em: <http://novosmedicamentoshomeopaticos.com>.

²⁰ Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. Homeopathy 2011; 100: 244-52.

²¹ Teixeira MZ. Homeopathic use of modern drugs: therapeutic application of the organism paradoxical reaction or rebound effect. Int J High Dilution Res 2011; 10: 338-52.

²² Teixeira MZ. Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude. Rev Homeopatia (São Paulo) 2012; 75(1-2): 36-53.

²³ Teixeira MZ. ‘New Homeopathic Medicines’ database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. Eur J Integr Med 2013; 5: 270-278.

Dentro do modelo homeopático clássico, direciona-se a escolha do medicamento para o paciente e sua enfermidade, escolhendo sintomas ou características que correspondam à individualidade enferma. Desta forma, juntamente com os sintomas modalizados do quadro clínico patológico (englobando as diversas manifestações clínicas), acrescentam-se outras peculiaridades individuais de ordem psíquica (emocionais, intelectuais, volitivas, etc.) e de ordem geral (sono, desejos e aversões alimentares, sede, transpiração, febre, tolerância climática, etc.). O medicamento que abranger a totalidade de sintomas característicos será chamado de ‘medicamento constitucional’ (crônico ou de fundo), sendo utilizado para despertar uma reação globalizante do organismo contra os sintomas causadores do(s) distúrbio(s) em questão, diminuindo a suscetibilidade mórbida do paciente.

Além de ser utilizada como modelo de pesquisa clínico-farmacológica homeopática, identificando as características intrínsecas das substâncias que poderão ser empregadas segundo o princípio da similitude terapêutica, a EPH também é aplicada como um método didático e científico para validar os pressupostos homeopáticos. Por fazer parte das “pesquisas envolvendo seres humanos”, torna-se imprescindível a elaboração de desenhos experimentais de alta qualidade metodológica, a fim de que correspondam às exigências éticas e científicas das instituições em que se pretendam executá-las e produzam patogenias cada vez mais meticolosas e confiáveis.

I.2. Experimentação patogenética homeopática (EPH) segundo Hahnemann

Para que uma substância qualquer se transforme em medicamento homeopático, ela deve ter sido experimentada previamente em seres humanos, em doses ponderais ou infinitesimais (ultradiluições), possuindo seus efeitos patogenéticos descritos em compêndios farmacológicos ou homeopáticos. Todos os sintomas primários (diretos) provocados nos indivíduos, de qualquer ordem (psíquicos, emocionais, sensitivos, físicos, etc.), são compilados nos livros textos (*Matérias Médicas Homeopáticas*) e utilizados pelo médico homeopata como material de referência para a aplicação do princípio de cura homeopático (princípio da similitude terapêutica), confrontando os sintomas do paciente com os sintomas semelhantes despertados nas diversas experimentações dos medicamentos em seres humanos.

Em suma, uma experimentação patogenética homeopática (EPH) propriamente dita é um ensaio clínico experimental realizado em voluntários ‘aparentemente saudáveis’ (ensaio clínico fase 1 da experimentação farmacológica moderna), que visa investigar os diversos efeitos patogenéticos (eventos adversos) de substâncias inertes, tóxicas ou medicinais preparadas segundo a farmacotécnica homeopática (dinamizações homeopáticas), para serem utilizados posteriormente como referência na farmacologia e na terapêutica homeopática.

Traçando as diretrizes básicas para a realização de um ‘protocolo de experimentação patogenética homeopática’, Hahnemann discorre nos parágrafos 105 a 144 do *Organon da arte de curar* a forma protocolar como as substâncias ultradiluídas ou ‘dinamizadas’ (método farmacotécnico homeopático em que as substâncias são diluídas e agitadas em série, com suas peculiaridades descritas na *Farmacopéia Homeopática Brasileira*²⁴) deveriam ser experimentadas em sua época.

²⁴ Farmacopéia Homeopática Brasileira. 3ª Ed. Brasília: Anvisa, 2011.

Discorrendo sobre a necessidade de observar, de forma clara e precisa, o efeito dos medicamentos dinamizados em indivíduos sadios, atenta para o fato de que em “pessoas doentes” os sintomas da doença misturar-se-ão aos efeitos primários dos medicamentos, dificultando a clara percepção destes. Enfatiza que a experimentação em “pessoas sadias” é o caminho mais seguro e natural, para se descobrir “os efeitos peculiares dos medicamentos”. (*Organon da arte de curar*, § 107, 108)

Observando nítida analogia entre os registros de autores antigos, que relatavam os efeitos de drogas ingeridas por motivos diversos (intoxicações acidentais, tentativas de suicídio, tratamentos inadequados, etc.), com as suas próprias observações, reforça a validade do seu método experimental e científico de estudo do poder curativo das drogas, atribuindo a este ‘poder patogenético’ a categoria de “lei natural, definida e imutável”, ampliando esta propriedade a todas as substâncias da Natureza e a todos os indivíduos sensíveis, sãos ou doentes. (*Organon da arte de curar*, § 111)

Descrevendo a forma como as diversas substâncias experimentadas poderiam afetar o organismo humano, despertando seus efeitos patogenéticos nos experimentadores, prioriza a suscetibilidade individual (idiossincrasia) como fator imprescindível para que alguns sintomas sejam produzidos com maior frequência, enquanto que outros se manifestam em poucos indivíduos idiossincrásicos. Define “idiossincrasia” como a capacidade que o indivíduo possui, mediante um determinado estímulo, em manifestar certas características incomuns à maioria das pessoas, ou seja, a forma peculiar de reagir frente a um mesmo estímulo. (*Organon da arte de curar*, § 116 e 117)

Conforme suas propriedades internas e externas, físicas e químicas, cada substância apresenta a peculiaridade de despertar determinadas manifestações sintomáticas particulares no organismo humano, que diferem dos efeitos primários das demais drogas: assim como existe a idiossincrasia individual para captar determinadas características do agente, qualquer agente específico tem sua propriedade característica de afetar as individualidades humanas. Devido a esta forma peculiar de cada substância afetar o organismo humano, seus poderes medicinais devem ser estudados de forma minuciosa e precisa, segundo “experimentos puros e cuidadosos no organismo sadio”, a fim de podermos empregar para cada caso específico o medicamento certo para restabelecer a saúde orgânica. (*Organon da arte de curar*, § 118-120)

Alerta para o fato de que as substâncias experimentadas devem estar na forma “pura, autêntica, simples e natural”, a fim de que os resultados do método experimental possam ser reproduzidos, acrescentando novos efeitos primários patogenéticos em reexperimentações futuras da mesma substância e empregando os efeitos secundários curativos da mesma através da similitude terapêutica. (*Organon da arte de curar*, § 122-124)

Tecendo comentários a respeito do ‘experimentador ideal’, em relação aos hábitos e vícios alimentares, uso de substâncias medicinais, ao caráter e ao modo de vida, Hahnemann frisa a importância da auto-observação e da capacidade de expressar claramente seus sintomas, sensações e sentimentos, além da necessidade de possuir “um organismo sadio, dentro de seus padrões”. Quanto à auto-observação, orienta ao experimentador um exame minucioso das várias modalidades do sintoma manifesto: situações diversas em que ocorram agravações ou melhorias, horário de aparecimento, etc. Com estas ‘modalizações sintomáticas’, teremos “particularidades características de cada sintoma”, fator imprescindível para a individualização do medicamento em estudo. (*Organon da arte de curar*, § 125, 126 e 133)

Dentre todas as classes de experimentadores, sugere a escolha do médico sadio, sem preconceitos, criterioso e sensível como experimentador ideal. Referindo-se novamente ao caráter e à moral do experimentador, que fundamentam a prerrogativa dele ser uma “pessoa fidedigna e conscienciosa”, reprova a utilização de experimentadores remunerados e pouco confiáveis, que poderão fornecer dados incertos ou falsos. (*Organon da arte de curar*, § 141 e nota do § 143)

Orienta a experimentação repetida dos medicamentos em diversos indivíduos sadios de ambos os sexos, para que conheçamos todos os seus efeitos patogenéticos, em vista de que “nem todos os sintomas peculiares de um medicamento se manifestam em uma única pessoa e nem todos ao mesmo tempo ou no mesmo experimento”. Por outro lado, um medicamento homeopaticamente escolhido poderia produzir num único ‘indivíduo doente’ todas as manifestações que lhe são próprias, curando-as, segundo “uma eterna e imutável lei da natureza, graças à qual o medicamento põe em atividade todos os seus efeitos, em todo e qualquer indivíduo ao qual é administrado para tratar um estado mórbido de distúrbios semelhantes”. (*Organon da arte de curar*, § 127, 134-136)

Mesmo que características semelhantes já tenham surgido anteriormente de forma espontânea no experimentador, “todos os distúrbios, fenômenos e mudanças no estado de saúde dos experimentadores durante o período de ação de um medicamento, derivam, unicamente, deste medicamento e devem ser considerados e registrados como pertencentes especialmente a ele”, pois isto se refere ao “poder inerente da droga de despertar sintomas em indivíduos suscetíveis”. Por outro lado, ‘qualquer sintoma despertado pelo medicamento no experimentador é próprio do indivíduo’, pois do contrário não existiria a predisposição para se manifestar no mesmo. (*Organon da arte de curar*, § 138)

Abordando a forma sistemática como os sintomas deveriam ser coletados e registrados, Hahnemann relata que o experimentador “deve anotar claramente suas sensações, distúrbios, fenômenos e alterações no estado de saúde no momento em que eles se produzem”, mencionando o dia em que apareceram e o tempo de duração. O médico que dirige a experimentação deve examinar “o relato na presença do experimentador, quando ainda conserva tudo na memória”, para investigar os sintomas mais detalhadamente, assumindo grande responsabilidade neste papel. (*Organon da arte de curar*, § 139 e 140)

Discorrendo sobre a melhor forma de administrar as substâncias medicinais, a fim de que os efeitos patogenéticos sejam despertados em experimentadores sadios, Hahnemann prioriza o poder medicamentoso das substâncias ‘dinamizadas’ em favor das substâncias em ‘estado bruto’, dizendo que através das ultradiluições, potencializadas por trituração e succussão adequadas, “as forças que permanecem ocultas em seu estado bruto e como que adormecidas, desenvolvem-se e sua atividade desperta de maneira incrível”. Como posologia inicial, escolhe as doses únicas diárias da potência 30cH,²⁵ administradas por vários dias, como modelo de prescrição para se investigar as forças medicamentosas de qualquer substância. (*Organon da arte de curar*, § 128 e 129)

A utilização de dose única da potência 30cH é útil na observação pura da “ordem de sucessão” e “duração” dos efeitos patogenéticos de uma determinada substância, que podem ser mais bem conhecidos mediante a comparação de diversos experimentos. Segundo Hahnemann, nas doses repetidas, perde-se a percepção clara destas variáveis qualitativas do medicamento (*Organon da*

²⁵ Diluição de 1:10⁶⁰, equivalente à concentração 10⁻⁶⁰ M.

arte de curar, § 130 e 131). Chega a priorizar este tipo de posologia moderada (poucas doses da substância dinamizada na potência 30cH) na experimentação patogenética, alertando para os efeitos danosos das doses repetidas em indivíduos suscetíveis (*Organon da arte de curar*, § 137).

Por outro lado, na captação quantitativa inicial dos “sintomas em si” de uma substância de poder patogenético desconhecido, Hahnemann sugere o emprego de doses repetidas e crescentes:

“Quando se quer, porém, averiguar apenas os sintomas em si, especialmente os de uma substância medicamentosa fraca, sem considerar a ordem de sucessão dos fenômenos e a duração do efeito do medicamento, é preferível, então, dá-las durante diversos dias sucessivos, aumentando-se a dose diariamente. Desse modo, a ação de um medicamento ainda desconhecido, mesmo o mais suave, revelar-se-á, principalmente se experimentado em pessoas sensíveis”. (*Organon da arte de curar*, § 132)

Finalizando suas observações protocolares para a realização da experimentação patogenética homeopática, sintetiza a importância do desenvolvimento de desenhos experimentais mais apropriados, permitindo a depuração do método e a confecção de matérias médicas homeopáticas em que “deve-se excluir totalmente tudo o que seja conjectura, mera afirmação ou ficção; tudo deve ser a pura linguagem da natureza, cuidadosa e seriamente interrogada”. (*Organon da arte de curar*, § 143 e 144)

Inaugurando um método experimental farmacológico para a investigação controlada dos poderes patogenéticos das drogas de sua época, que se assemelha aos modernos ensaios clínicos farmacológicos de fase I (experimentos controlados; pequenas amostras de voluntários sadios; observação de efeitos patogenéticos objetivos e subjetivos; pré-requisito para a utilização terapêutica futura das substâncias; etc.), Hahnemann sistematizou condutas que visassem minimizar os vieses ou erros sistemáticos advindos de sua pesquisa clínica (critérios de inclusão e exclusão dos participantes a fim de que os relatos fossem fidedignos; emprego de substâncias únicas, puras e simples em cada experimentação, permitindo a reprodutibilidade do método; auto-observação, anotações e supervisão minuciosa, segundo premissas pré-estabelecidas, permitindo a descrição detalhada e precisa dos fenômenos; isolamento da interferência de fatores externos nos resultados, secundários à dieta, estilo de vida e consumo de substâncias medicinais; orientação quanto à posologia mais apropriada; etc.), fornecendo um modelo pragmático de raciocínio e conduta que deveria ser seguido e melhorado pelos propagadores do método homeopático de investigação científica.

Ao longo de sua vida, Hahnemann experimentou 67 substâncias e publicou 101 experimentações patogenéticas homeopáticas, agregando, aos sintomas despertados nas experimentações em indivíduos sadios, os efeitos patogenéticos tóxicos ou iatrogênicos despertados pelas mesmas substâncias em indivíduos humanos e citados na literatura.^{26,27,28}

I.3. Qualidade metodológica das EPHs contemporâneas

No desenvolvimento da homeopatia pós-Hahnemann, diversas experimentações patogenéticas homeopáticas foram realizadas, ampliando o conhecimento dos efeitos patogenéticos através da reexperimentação de medicamentos conhecidos e da experimentação de substâncias novas.

²⁶ Hahnemann S. *Fragmenta de viribus medicamentorum positivis in sano corpore humano observatis*. Lipsiae sumtu. Leipzig: JA Barth. Partes 1 e 2, 1805.

²⁷ Hahnemann S. *Materia Medica Pura*. New Delhi: B. Jain Publishers, vol. I e II, 1994.

²⁸ Hahnemann S. *Chronic Diseases*. New Delhi: B. Jain Publishers, 1994.

Dando continuidade a estudos anteriores,^{29,30,31} Dantas et al.^{32,33} realizaram uma revisão sistemática sobre a qualidade dos ensaios patogenéticos homeopáticos, na qual foram analisadas 156 publicações que descreveram 20.538 efeitos patogenéticos de 143 medicamentos testados em 2.815 voluntários no período de 1945-1995.

Segundo um Índice de Qualidade Metodológica (IQM) desenvolvido pelos autores, com escore mínimo de 4 pontos e máximo de 16 pontos, obtido a partir de 4 componentes (randomização; mascaramento de voluntários e investigadores; critérios de inclusão e exclusão no estudo; critérios pré-definidos para atribuição causal dos efeitos patogenéticos relatados aos medicamentos dinamizados experimentados) (Quadro 1), a média global dos escores dos ensaios patogenéticos homeopáticos analisados foi de 5,65, com amplo predomínio de estudos de baixa qualidade metodológica (41,5% com escore 4; 34,5% com escore 5-6; 14% com escore 7-8; 4,5% com escore 9-10; 4,5% com escore 12; 1,0% com escore 13).

Quadro 1 – Escore para avaliação da qualidade metodológica de ensaios patogenéticos homeopáticos^{28,29}

Componentes	ESCORE			
	1	2	3	4
Randomização	Não citada	Apenas citada, sem detalhes	Incompleta, com descrição apenas da forma de geração e ocultação	Completa, com descrição adequada dos modos de geração da sequência e de ocultação do esquema de alocação ou estudos com cruzamento
Mascaramento	Não mencionado	Simples-cego	Duplo-cego sem verificação	Duplo-cego completo, com verificação após o término do estudo
Crítérios de Inclusão e Exclusão dos Experimentadores	Não mencionados	Um dos dois parcialmente citados	Um deles claramente citado ou os dois parcialmente citados	Claramente citados
Crítérios de Atribuição Causal dos Efeitos Patogenéticos	Não mencionados	Pelo menos um definido	Definidos (de 2 a 4)	Definidos (mais de 4)

²⁹ Dantas F. How can we get more reliable information from homeopathic pathogenetic trials? A critique of provings. *Br Homeopathic J* 1996; 85: 230-236.

³⁰ Dantas F, Fisher P. A systematic review of homeopathic pathogenetic trials ('provings') published in the United Kingdom from 1945 to 1995. In: Ernst E, Hahn EG. *Homeopathy: a critical appraisal*. London: Butterworth-Heinemann; 1998. p. 69-97.

³¹ Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. *Br Homeopathic J* 2000; 89(Suppl 1): S35-S38.

³² Dantas F. Revisão sistemática de ensaios patogenéticos homeopáticos [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2006.

³³ Dantas F, Fisher P, Walach H, Wieland F, Rastogi DP, Teixeira H, et al. A systematic review of the quality of homeopathic pathogenetic trials published from 1945 to 1995. *Homeopathy* 2007; 96:4-16.

Assumindo valor ímpar na validação dos resultados das experimentações patogenéticas homeopáticas, os “critérios de atribuição causal dos efeitos patogenéticos” são fundamentais para que os sintomas relatados sejam considerados ‘manifestações patogenéticas da substância experimentada’ (e não sintomas comuns do experimentador), pois traduzem as ‘características próprias’ dos efeitos patogenéticos da experimentação de substâncias dinamizadas. Descritos inicialmente por Riley³⁴ e citados na referida revisão sistemática, são os seguintes: a) ocorrência pouco tempo depois do uso do medicamento; b) intensidade do sintoma; c) duração do sintoma; d) peculiaridade ou originalidade do sintoma (idiossincrásico); e) convicção íntima do voluntário de que o sintoma foi causado pelo medicamento; f) comparação com sintomas produzidos pelo placebo; g) desaparecimento de sintomas antigos ou atuais durante o ensaio; h) incidência do sintoma em mais de um voluntário (confirmação em outros voluntários); i) associação de modalidades ou sintomas concomitantes; j) reaparecimento do sintoma após reexposição.

Outros dados da referida revisão mostraram que a randomização foi descrita em apenas 15 estudos (10%), a maioria na última década do levantamento. O mascaramento dos experimentadores foi descrito em 83 estudos (53%), o dos supervisores em 51 estudos (33%) e o duplo-mascaramento em 41 estudos (26%), enquanto que o mascaramento exclusivo dos voluntários ocorreu em 33 estudos (21%). Os critérios de inclusão/exclusão não foram citados em 78% das publicações; quando ocorreram, 94% se basearam na história clínica, 53% em exames complementares e 11,7% tanto na aplicação de questionários de qualidade de vida quanto na aplicação de questionários psicológicos. A avaliação do estado de saúde antes da admissão dos voluntários não foi relatada em 65% deles.

Em 134 publicações (86%) não foram descritos critérios para distinguir os sintomas atribuídos exclusivamente ao medicamento testado de outros sintomas não relacionados à substância experimentada (“critérios de atribuição causal dos efeitos patogenéticos”). Dentre os critérios descritos nos estudos de melhor qualidade, predominou a incidência do sintoma em mais de um voluntário (33%), seguido da intensidade do sintoma (28%) e sua peculiaridade (28%).

A incidência de efeitos patogenéticos foi observada em 98% das publicações levantadas e em 84% dos experimentadores, com uma média de 7,3 sintomas/ voluntário, estando inversamente associada com a qualidade metodológica dos estudos: estudos de qualidade superior produziram menos efeitos patogenéticos quando comparados a ensaios de pior qualidade.

Em torno de 75% das publicações, os efeitos patogenéticos ocorreram na primeira semana após a ingesta inicial do medicamento, apesar de terem surgido relatos de sintomas com aparecimento tardio, muitas semanas após o início do estudo, em 36 publicações citadas. Em geral, os sintomas eram de curta duração (horas a poucos dias), sem menção da intensidade do fenômeno (indicador de baixo grau de sofrimento ou desconforto, segundo análise dos autores da revisão).

Em relação às características e tamanho da amostra, a maioria dos voluntários era estudantes dos cursos de homeopatia (graduação, pós-graduação ou aprimoramento), com uma média de 18 experimentadores por estudo (mediana de 15). A duração dos estudos foi bastante variada, com uma média de 82 dias (mediana de 44 dias). A duração do estudo apresentou relação direta com o número médio de efeitos patogenéticos por voluntário e relação inversa com a qualidade metodológica do mesmo.

³⁴ Riley DS. Extracting symptoms from homeopathic drug provings. Br Homeopathic J 1997; 86: 225-228.

Quanto ao desenho dos ensaios patogenéticos analisados na revisão, a maioria apresentava ‘modelos quase experimentais’ do tipo ‘antes e depois’, com ou sem grupos paralelos que utilizavam placebo. Dentre os 47 estudos (30%) que incluíram período de observação prévia (*wash-out period*), 22 fizeram uso de placebo contra 22 que o desprezaram. A tendência mais recente indica a aplicação de estudos experimentais randomizados e placebos-controlados, 14 deles com cruzamento (*cross-over*). Em 56 estudos (36%) foi usado grupo comparativo (placebo-controlado), sem citação da utilização do placebo como parâmetro de referência na manifestação dos efeitos patogenéticos. O placebo foi usado com finalidades distintas: controle para comparação (duplo-cego completo), instrumento de conscientização dos voluntários e para eliminar sintomas semelhantes ocorridos no grupo ativo. Estudos de melhor qualidade metodológica relatam o uso de placebo, período de pré-observação e critérios de atribuição causal aos efeitos patogenéticos.

Quanto às substâncias experimentadas nos estudos levantados, 75 eram do reino vegetal, 29 do reino animal, 18 do reino mineral, 14 eram substâncias químicas compostas e 11 eram drogas convencionais. Mais da metade dos ensaios experimentou substâncias cujos efeitos patogenéticos homeopáticos eram desconhecidos, tendo como critérios de seleção os efeitos medicinais e tóxicos no estado bruto.

Diversas dinâmizações foram utilizadas nos estudos, mas os registros não relacionaram esta variável com os efeitos patogenéticos em si, tanto no aspecto qualitativo quanto no quantitativo. Numa avaliação geral, ensaios patogenéticos homeopáticos com uso exclusivo de dinâmizações acima da 12cH produziram 6,2 sintomas/experimentador, enquanto aqueles que utilizaram dinâmizações abaixo da 6cH geraram, em média, 8,9 efeitos patogenéticos.

Em geral, os ensaios patogenéticos homeopáticos se mostraram bastante seguros, com poucos relatos de abandono e sem registros de riscos graves à saúde, apesar da elevada incidência de alterações somáticas e psíquicas despertadas nos experimentadores. Apesar destas conclusões e da importância que a ‘idiosincrasia’ desempenha nas manifestações patogenéticas, entendemos que a posologia está diretamente relacionada à exacerbação de sintomas patogenéticos, ratificada pelas agravações homeopáticas da prática clínica homeopática diária.

I.4. Propostas de protocolos de experimentação patogenética homeopática em humanos

No Brasil, modelos de experimentação patogenética homeopática em humanos têm sido desenvolvidos ao longo das últimas décadas,^{35,36,37,38,39,40,41} com mudanças evolutivas que culminaram na criação do “Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética Homeopática

³⁵ Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética. Rev Homeopatia (São Paulo) 1988; 53 (1): 4-62.

³⁶ Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética II. Rev Homeopatia (São Paulo) 1992; 57 (1-4): 29-132.

³⁷ Sociedade Gaúcha de Homeopatia. Hydrocyanic acidum. Rev Homeopatia (AMHB) 1997; 1: 66-80.

³⁸ Vieira AAL. Patogenesia como método de ensino em homeopatia. Rev Homeopatia (AMHB) 1997; 1: 108-114.

³⁹ Associação Médica Homeopática Brasileira. Comissão de Pesquisa. *Brosimum gaudichaudii: experimentação pura*. São Paulo: Editora Organon 1998.

⁴⁰ Associação Médica Homeopática Brasileira. Comissão de Pesquisa. *Bothrops jararacussu*. Rev Homeopatia (AMHB) 1999; 3: 47-74.

⁴¹ Associação Médica Homeopática Brasileira. Comissão de Pesquisa. *Brosimum gaudichaudii*. Rev Homeopatia (São Paulo) 1999; 3: 76-111.

em Humanos” pela Comissão de Pesquisa (Subcomissão de Experimentação Patogenética) da Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB)⁴².

Com algumas modificações, este modelo foi aplicado junto às Entidades Formadoras Homeopáticas Brasileiras (responsáveis pelos cursos de pós-graduação *lato sensu* em homeopatia) no sentido de ratificar os efeitos citados em experimentações anteriores, ampliar o conhecimento das propriedades curativas de novos medicamentos e auxiliar no aprendizado homeopático, entendendo-se que as vivências pessoais dos efeitos despertados por ultradiluições homeopáticas nos estudantes-médicos experimentadores assumem caráter didático impar. Como premissas básicas, apresenta os seguintes aspectos:

- Deverá ser utilizada uma substância de origem e propriedades físico-químicas conhecidas, que será experimentada em diferentes dinamizações (potências) em um estudo duplo-cego, entremeadas com placebo, que deverá possuir as mesmas características de apresentação, aspecto, sabor e odor que as substâncias dinamizadas.
- Será utilizado um grupo controle, ao qual somente será oferecido placebo, possibilitando a comparação entre grupos.
- O placebo será utilizado também no experimentador, segundo o conceito de que o melhor controle do experimentador é ele mesmo, possibilitando a comparação do experimentador consigo mesmo (intraindividual) e em um mesmo grupo (intragrupos).
- Cada experimentador receberá potências e placebos de acordo com o esquema montado pela ‘Equipe de Elaboração da Pesquisa’, única a conhecer a substância a ser pesquisada e o código das dinamizações e placebos.
- A pesquisa será encaminhada pelo ‘Coordenador Geral da Experimentação’, que será auxiliado em suas tarefas por um ‘Coordenador Local da Experimentação’ e os respectivos ‘Diretores de Grupo’ e ‘Diretores Clínicos’.
- Os candidatos a ‘experimentador sadio’ somente serão considerados aptos após período de auto-observação utilizado para elaboração da ficha clínica, entrevista, exames e aprovação pelos responsáveis da pesquisa.
- O critério de aprovação utilizado permite a inclusão de voluntários com pequenas mazelas perfeitamente conhecidas, desde que não ultrapasse o estágio 1 da Classificação Internacional de Doenças.
- A experimentação propriamente dita somente poderá ser iniciada após ter sido aprovada por um ‘Comitê de Ética em Pesquisa’ da Instituição onde será realizada.
- De acordo à Resolução 196 de 10/10/1996, do Ministério da Saúde/ Conselho Nacional de Saúde, que ordena as diretrizes e normas regulamentares de pesquisas envolvendo seres humanos, todos os experimentadores deverão assinar uma Declaração de Conhecimento do Protocolo e de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Iniciada a experimentação, os experimentadores serão entrevistados semanalmente (ou quinzenalmente) por um ‘Diretor Clínico’, que se reunirá quinzenalmente com seu ‘Diretor de Grupo’ para discutir os sintomas relatados.
- Analisados e bem identificados, os sintomas serão classificados em ‘sintomas novos’ (nunca sentidos pelo experimentador), ‘sintomas habituais modificados’, ‘sintomas habituais não modificados’, ‘sintomas pouco habituais não modificados’ e ‘sintomas antigos que retornaram’, sendo então enviados ao ‘Coordenador Local da Experimentação’ para revisão, análise e encaminhamento à ‘Equipe de Apoio Local’ para tabulação dos dados.
- Após o término da experimentação por todos os voluntários, a ‘Equipe de Elaboração da Pesquisa’ apresentará a identidade da substância experimentada e o esquema de experimentação (aleatorização dos experimentadores e dos frascos utilizados).

⁴² Associação Médica Homeopática Brasileira. Comissão de Pesquisa. Protocolo de Experimentação Patogenética Homeopática em Humanos. Belo Horizonte, 2005.

Desde a introdução da disciplina eletiva “Fundamentos da Homeopatia” (MCM0773) no currículo da graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), vimos desenvolvendo um modelo de “Experimentação Patogenética Homeopática Breve”, aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e oferecido de forma opcional (voluntária) aos estudantes participantes da disciplina, como método de aprendizado qualitativo e fenomenológico dos pressupostos homeopáticos.^{43,44,45,46,47}

Observando em si mesmos ou em seus colegas a propriedade das dinamizações homeopáticas suscitarem sintomas (efeitos primários ou adversos) das diversas categorias (mentais, gerais e físicos) em indivíduos sadios, assim como estimularem uma resposta curativa (efeitos secundários ou terapêuticos) em perturbações pré-existentes, com a posterior confirmação de que estas manifestações sintomáticas estão descritas em experimentações patogenéticas prévias da mesma substância dinamizada (*Matérias Médicas Homeopáticas*), os estudantes-experimentadores aumentam a credibilidade na proposta científica do modelo homeopático. Nesta proposta didática, traçamos como premissas os seguintes aspectos:

- O método de experimentação patogenética homeopática didática proposto é ‘opcional’ e de dose única semanal (máximo de 4 doses) de placebo ou medicamento homeopático na dinamização 30cH, sem que os experimentadores saibam qual o tipo de substância ingerida (randomização dos grupos e mascaramento dos experimentadores). Após 4 semanas de observação, é realizado o cruzamento da substância ingerida (ensaio clínico cruzado ou sequencial; *cross-over*), observando-se os efeitos por mais 4 semanas.
- Após o período de dois meses de experimentação e o relato das observações individuais, tanto os grupos quanto o nome do medicamento experimentado são revelados, procedendo-se ao estudo de experimentações patogenéticas homeopáticas prévias do mesmo medicamento, buscando-se as analogias e semelhanças com os sintomas despertados em ambas as experimentações.
- Trabalhando com dose única semanal do medicamento homeopático na 30cH, manifestações sintomáticas que possam surgir costumam durar pouco tempo. Em caso de sintoma incomodativo, o responsável pela experimentação é avisado, para que as devidas providências sejam tomadas (observar ou antidotar).
- Utilizando um diário de anotações, os estudantes-experimentadores relatam os prováveis efeitos patogenéticos em linguagem descritiva, observando as diversas modalidades sintomáticas (tipo, localização, horário, lateralidade, concomitantes, etc.), mencionando o tempo de surgimento após a ingestão do medicamento e o período de duração de cada sintoma.
- Os sintomas também são identificados segundo a classe de manifestação despertada: sintoma comum, de tipo, intensidade e frequência habituais (s.c.); retorno de sintoma antigo, que há muito tempo não se manifestava (r.s.a.); exacerbação de sintoma existente ou agravação homeopática (agrav.); ação curativa, com a melhora ou desaparecimento de sintoma pré-existente (ef. 2^{ário}); sintoma novo, de tipo, intensidade e frequência incomuns (s.n.), correspondente ao efeito primário ou patogenético da substância propriamente dito.

⁴³ Teixeira MZ. Experimentação patogenética homeopática breve como método didático. Rev Homeopatia (São Paulo) 2004; 69(1-4): 63-76..

⁴⁴ Teixeira MZ. Brief homeopathic pathogenetic experimentation: a unique educational tool in Brazil. Evid Based Complement Alternat Med 2009; 6(3): 407-414.

⁴⁵ Teixeira MZ. Experimentação patogenética homeopática breve como método didático. In: Anais do 5º Congresso Paulista de Educação Médica, 2006, Botucatu, SP.

⁴⁶ Teixeira MZ. Utilização da experimentação patogenética como metodologia de ensino da homeopatia. In: Anais do 46º Congresso Brasileiro de Educação Médica, 2008, Salvador, BA.

⁴⁷ Teixeira MZ. Results of swallowing mass overdose of homeopathic medicines in United Kingdom: scepticism or prejudice? Int J High Dilution Res 2010; 9(30): 3-4.

Na referida revisão sistemática cinquentenária dos ensaios patogenéticos homeopáticos, Dantas et al.^{28,29} sugerem algumas estratégias e delineamentos que deveriam ser incorporados aos desenhos de estudos futuros, a fim de que os erros sistemáticos possam ser minimizados e os efeitos patogenéticos provocados pelo medicamento testado tenham maior consistência científica:

- Estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, com definição prévia de critérios de inclusão e exclusão dos voluntários (na busca de indivíduos aparentemente saudáveis), assim como critérios pré-definidos para atribuição causal dos efeitos patogenéticos dos medicamentos experimentados.
- Aplicação do método duplo-cego completo, com comparação intraindividual dos sintomas surgidos na experimentação do medicamento dinamizado e do placebo.
- Período de pré-observação dos voluntários (com ou sem placebo), com avaliação clínica e levantamento de sintomas e características próprias da individualidade, para comparação e exclusão dos efeitos patogenéticos semelhantes surgidos posteriormente na experimentação.
- Evitar relação eticamente questionável de subordinação dos experimentadores.
- Balanceamento dos grupos em termos de gênero e amostra representativa e suficiente.
- Evitar o registro das mudanças e a supervisão excessivamente rígida (registros e entrevistas diárias) sugeridos por Hahnemann, que podem resultar numa captação exagerada de efeitos patogenéticos durante a experimentação.
- Utilizar ensaios clínicos controlados, com cruzamento intrapessoal mascarado do placebo e da substância ativa (*cross-over*), permitindo que um número maior de experimentadores participe do estudo, com maior probabilidade de manifestações de sintomas idiossincrásicos. Nestes casos, no cruzamento das substâncias, um período sem medicamento deve ser considerado, minimizando os efeitos residuais da substância ativa, que poderão adicionar sintomas patogenéticos falso-positivos no período de experimentação do placebo.
- Delineamento experimental com duplo-cruzamento e com análise da atribuição causal dos efeitos patogenéticos em três fases sucessivas, conforme aplicado nas experimentações patogenéticas homeopáticas do *Acidum malicum* e do *Acidum ascorbicum*.⁴⁸

No intuito de elaborar um “Protocolo de Experimentação Patogenética Homeopática em Humanos” que possa ser utilizado de forma ampla e uniforme pelas instituições brasileiras, de forma análoga a outras iniciativas semelhantes realizadas em outros países e por grupos diversos^{49,50,51}, utilizamos os desenhos metodológicos citados anteriormente como referência, construindo um modelo híbrido que englobe os melhores quesitos das diversas iniciativas da experimentação patogenética homeopática em humanos.⁵²

⁴⁸ Fisher P, Dantas F. Homeopathic pathogenetic trials of *Acidum malicum* and *Acidum ascorbicum*. *Br Homeopathic J* 2001; 90: 118-125.

⁴⁹ European Committee For Homeopathy. Proving Subcommittee. Homeopathic drug provings guidelines. Brussels, 2004. Disponível em: http://www.homeopathyeurope.org/publications/guidelines/homeopathic-provings/ECH_Proving_Guidelines_v1.pdf.

⁵⁰ European Council for Classical Homeopathy. ECCH Proving Working Group. ECCH guidelines for homeopathic provings. 2 ed. Kenninghall, 2009. Disponível em: <http://www.homeopathyoz.org/downloads/ECCH-ProvingGuidelines2009.pdf>.

⁵¹ Teut M, Hirschberg U, Luedtke R, Schnegg C, Dahler J, Albrecht H, et al. Protocol for a phase 1 homeopathic drug proving trial. *Trials* 2010; 11: 80. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-11-80>.

⁵² Teixeira MZ. Protocolo de experimentação patogenética em humanos. *Rev Med (São Paulo)* 2013; 92(4). No prelo. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/revistadc>.

II. OBJETIVOS DO ESTUDO

Buscando uniformizar e aprimorar a experimentação patogenética homeopática em humanos segundo os sucessos e as falhas metodológicas apresentadas em estudos anteriores, este protocolo foi elaborado com o rigor científico de um ambiente acadêmico-hospitalar, propondo, inclusive, a utilização de exames complementares para ampliar o espectro de efeitos patogenéticos mensurados através de métodos diagnósticos laboratoriais e por imagem.

Este protocolo poderá ser utilizado para revisar e ampliar os efeitos patogenéticos de substâncias experimentadas previamente segundo metodologias diversas, propiciar o aumento do acervo de substâncias experimentadas segundo o modelo homeopático, pesquisar outras variáveis (doses, potências, escalas e métodos de dinamização, etc.) que possam influenciar no despertar de sintomas patogenéticos durante a EPH e acrescentar a possibilidade da vivência da experimentação patogenética homeopática na formação de estudantes de medicina, médicos e demais profissionais de saúde participantes dos ensaios.

III. DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O estudo consistirá de duas fases: **Fase 1** (período de seleção, auto-observação, coleta de exames subsidiários e esclarecimento dos experimentadores, com duração de 2 meses) e **Fase 2** (ensaio clínico randomizado cruzado ou sequencial, duplo-cego, placebo controlado, com a duração de 6-12 meses, acompanhado em visitas quinzenais).

III.1. Fase 1 (período de seleção, pré-observação, coleta de exames subsidiários e esclarecimento dos experimentadores, com duração de 2 meses)

De dez a trinta experimentadores (E1 a E30) deverão satisfazer todos os critérios (inclusão/exclusão) definidos no protocolo.

Para ser aceito como experimentador, o candidato deverá estar em bom estado de saúde física e mental, permitindo-se, no máximo, pequenos distúrbios perfeitamente conhecidos e que não necessitem de medicação para permanecerem silenciosos ('experimentador aparentemente saudável'). Durante a experimentação, os experimentadores deverão manter seus hábitos e atividades regularmente, sem qualquer mudança importante (atividade física e mental, alimentação, sono, produtos de higiene, etc.) que altere seu estado geral.

Na visita 1 (semana 0), satisfeitas estas características iniciais de inclusão, os voluntários serão esclarecidos sobre o referido protocolo de experimentação patogenética homeopática e assinarão o "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE" (Anexo I).

Durante o período inicial de pré-observação (15 dias), o candidato a experimentador deverá preencher a ficha de "História Clínica Geral e Homeopática"^{53,54} (Anexo II) preparada para esta experimentação, buscando identificar e relatar qualquer sinal ou sintoma que tenha ocorrido (últimos 12 meses) ou possa ocorrer de forma esporádica ou regular, a fim de poder distinguir possíveis manifestações patogenéticas ('sintomas novos') que surjam durante a experimentação da substância selecionada.

Nesta auto-observação, juntamente com os 'aspectos físicos e orgânicos' comuns à anamnese ou história clínica clássica, ele deverá também identificar e descrever os 'aspectos mentais' (características psíquicas e emocionais da sua personalidade e do seu caráter) e os 'aspectos gerais' (desejos e aversões alimentares; características do sono e dos sonhos; aspectos da transpiração e da febre; relação com o clima; lateralidade das manifestações sintomáticas; horário de manifestação dos distúrbios; fatores gerais de agravação ou melhora dos sintomas; etc.) da sua individualidade, fundamentais para a avaliação semiológica homeopática.

Na visita 2 (semana 2), após as duas semanas iniciais de auto-observação, todos os candidatos serão entrevistados pelos respectivos investigadores envolvidos no estudo, denominados 'Diretores Clínicos da Experimentação' [médicos que realizarão as avaliações clínicas (geral e homeopática), complementando os dados da ficha de "História Clínica Geral e Homeopática" preenchida pelos candidatos e aplicando o "Exame Clínico Geral e Homeopático" (Anexo III)], a fim de que possam ampliar os dados semiológicos dos candidatos e emitir o parecer sobre a permanência dos mesmos no estudo ('experimentadores aparentemente saudáveis'). Ao longo de

⁵³ Benseñor IM, Atta JA, Martins MA. Semiologia clínica. São Paulo: Sarvier, 2002.

⁵⁴ Schmidt P. A arte de interrogar. São Paulo: Editora Organon, 2004.

toda a experimentação, cada experimentador será acompanhado por um mesmo médico ('Diretor Clínico'), em visitas quinzenais (ou semanais, dependendo da necessidade).

A anamnese homeopática será indispensável para o levantamento de hipóteses de medicamentos homeopáticos com características semelhantes aos prováveis experimentadores, a fim de que possam ser utilizados durante o estudo naqueles casos em que os efeitos patogenéticos das substâncias experimentadas mostrem-se demasiadamente incomodativos e devam ser 'antidotados', assim como nas possíveis intercorrências que necessitem terapêutica medicamentosa.

Considerado em condições satisfatórias, o candidato a participar da experimentação colherá os "Exames Complementares de Rotina" (Anexo IV) e outros que o pesquisador julgar conveniente, a fim de descartar qualquer anormalidade que o impeça de continuar no estudo e apresentar um perfil de exames subsidiários (bioquímica sanguínea, imagens, etc.) que permita comparações futuras com possíveis alterações secundárias à experimentação patogenética homeopática.

Após a verificação dos resultados dos exames complementares, caso continue apresentando condições favoráveis para participar da experimentação ('experimentador aparentemente saudável'), ele será incluído no estudo e iniciará a Fase II após completar o período de dois meses iniciais de auto-observação (semana 8), durante o qual deverá continuar se observando e complementando os dados levantados inicialmente nas fichas clínicas (aspectos mentais, gerais e físicos comuns à sua individualidade).

III.2. Fase 2 (ensaio clínico randomizado cruzado ou sequencial, duplo-cego, placebo controlado, com duração de 6-12 meses, acompanhado em visitas quinzenais).

Após o término da Fase 1 (2 meses iniciais), os experimentadores (E1 a E30) serão alocados em esquemas de randomização prévia segundo a 'sequência de experimentação das substâncias' ou 'associação dos frascos' que contemplem a intercalação de 2 frascos da 'substância ativa ou medicamento' em 'dinamizações diferentes (M1 e M2) ou iguais (M1 ou M2)' [mesma substância dinamizada nas potências 12cH (M1) e/ou 30cH (M2)]⁵⁵ com 2 frascos de placebo (P) ou substância inerte, perfazendo 4 frascos combinados aleatoriamente para cada experimentador.

Exemplificando, quando for utilizada uma única dinamização (M1 ou M2) existirão quatro 'associações de frascos' ou 'sequências de experimentação das substâncias' (S1, S2, S3, S4), que serão aleatorizadas perante os experimentadores (E1 a E30): S1 (M1 ⇒ P ⇒ M1 ⇒ P); S2 (M1 ⇒ M1 ⇒ P ⇒ P); S3 (P ⇒ M1 ⇒ M1 ⇒ P); S4 (M1 ⇒ P ⇒ P ⇒ M1).

Por outro lado, quando forem utilizadas duas dinamizações diferentes (M1 e M2) existirão dez 'associações de frascos' ou 'sequências de experimentação das substâncias', para serem aleatorizadas perante os experimentadores (E1 a E30): S1 (M1 ⇒ P ⇒ M2 ⇒ P); S2 (M1 ⇒ M2 ⇒ P ⇒ P); S3 (P ⇒ P ⇒ M1 ⇒ M2); S4 (P ⇒ M1 ⇒ M2 ⇒ P); S5 (M1 ⇒ P ⇒ P ⇒ M2); S6 (M2 ⇒ P ⇒ M1 ⇒ P); S7 (M2 ⇒ M1 ⇒ P ⇒ P); S8 (P ⇒ P ⇒ M2 ⇒ M1); S9 (P ⇒ M2 ⇒ M1 ⇒ P); S10 (M2 ⇒ P ⇒ P ⇒ M1).

Este esquema de aleatorização poderá contemplar outras dinamizações e/ou um número maior de repetições de uma mesma dinamização, implicando uma duração maior do ensaio patogenético.

⁵⁵ M1: mesma substância na dinamização 12cH (diluição de 1:10²⁴, equivalente à concentração 10⁻²⁴ M). M2: mesma substância na dinamização 30cH (diluição de 1:10⁶⁰, equivalente à concentração 10⁻⁶⁰ M).

Num projeto inicial, sugerimos a menor sequência possível de substâncias, utilizando 2 frascos de uma mesma ‘substância ativa ou medicamento’ numa mesma dinamização (M: 12cH ou 30cH) intercalados aleatoriamente com 2 frascos semelhantes de substância inerte ou placebo (P). Assim sendo, teremos quatro frascos de aparência idêntica que serão intercalados de forma aleatória durante o estudo.

Serão escolhidos profissionais sem vínculo com o estudo para realizar a alocação aleatória (randomização) dos experimentadores na ‘sequência de experimentação das substâncias’ previamente estabelecidas. Apenas o ‘Coordenador Geral da Experimentação’ terá conhecimento da substância a ser experimentada e da ‘escala de aleatorização dos experimentadores’, a fim de que possa orientar os ‘Diretores Clínicos’ em casos que assim o exijam.

Nesta segunda fase de 6-12 meses (estudo randomizado cruzado ou sequencial, placebo-controlado), tanto os experimentadores quanto todos os profissionais envolvidos na operacionalização do estudo desconhecerão a randomização dos grupos.

Na visita 3 (semana 8; início da fase 2), os experimentadores deverão satisfazer os critérios de inclusão/ exclusão do estudo e apresentar os resultados dos exames complementares condizentes com a condição de ‘experimentador aparentemente saudável’. Após apresentar e discutir com o ‘Diretor Clínico’ as possíveis ‘características ou sintomas pessoais comuns’ observadas durante o segundo mês de auto-observação, complementando as fichas clínicas iniciais (geral e homeopática), cada experimentador receberá o frasco da primeira substância a ser experimentada (frasco 1), segundo a ‘sequência de distribuição das substâncias’ previamente aleatorizada, sendo orientado quanto à posologia a ser seguida (Dinâmica da Experimentação – Anexo V) e à forma de anotar as alterações sentidas durante a experimentação (Diário de Experimentação – Anexo VI).

Para cada frasco recebido (frascos 1, 2, 3 e 4), o experimentador deverá pingar durante os primeiros sete dias de experimentação 5 (cinco) gotas da substância diretamente sobre a língua, duas vezes ao dia, respeitados os intervalos de 30 minutos de jejum, antes e após as doses. Em caso de surgimento de sintomas patogenéticos ‘evidentes’ ou ‘marcantes’, suspender as ingestas e observar a evolução dos fenômenos, anotando as mudanças detalhadamente (Diário de Experimentação - Modalização dos Sintomas – Anexo VI).

Caso não ocorra o aparecimento de sintomas patogenéticos evidentes nos primeiros sete dias da experimentação, aumentar a repetição das doses (5 gotas sobre a língua) para 4 vezes ao dia, do 8º ao 14º dias ou até o surgimento de sintomas patogenéticos evidentes, quando as ingestas deverão ser suspensas. Interromper a experimentação de cada frasco no 14º dia. Caso não surjam sintomas, esperar mais 21 dias para recomeçar o mesmo processo com o frasco seguinte.

Em qualquer momento da experimentação, ao aparecerem sintomas patogenéticos marcantes, interromper a ingesta da substância, anotar os sintomas no “Diário de Experimentação” e discuti-los com o ‘Diretor Clínico’ na próxima visita. Desaparecido(s) o(s) sintoma(s), esperar mais 21 dias para reiniciar com o frasco seguinte.

Caso haja dúvida da natureza patogenética dos sintomas surgidos (sintomas ‘não evidentes’ ou ‘não marcantes’), persistir, enquanto continuar a dúvida, por mais 24 horas na ingesta das doses do referido frasco.

As mulheres deverão evitar iniciar a ingesta das doses, de qualquer frasco, imediatamente antes e durante o período menstrual. Iniciar no primeiro dia após o término da menstruação.

Repetir a mesma rotina até o último frasco, a menos que haja alguma mudança protocolar anunciada pelo 'Diretor Clínico'.

A experimentação poderá ser interrompida a critério do 'Coordenador Geral', quando se tratar de interrupção do protocolo ou quando a decisão visar o afastamento de um dos experimentadores (eventos adversos graves, violação do protocolo, etc.). Em caso de evento adverso grave que necessite de tratamento prolongado, o experimentador deverá ser afastado da experimentação.

A experimentação poderá ser interrompida pelo experimentador quando este o desejar. Tal decisão deverá ser comunicada ao 'Diretor Clínico' que deverá comunicar o fato ao 'Coordenador Geral' e ao 'Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição'.

Intercorrências de menor monta, tais como quadros virais autolimitados, contusões leves, distúrbios digestivos, etc., se possível, não deverão ser medicadas. Em qualquer caso, a recomendação é a de que o experimentador faça contato imediato com o seu 'Diretor Clínico', a fim de que este possa avaliar o distúrbio e decidir o que fazer.

Caso seja necessária alguma medicação (convencional ou homeopática) para essas situações, o experimentador poderá voltar à experimentação decorrido o prazo de 30 (trinta) dias do desaparecimento dos sintomas ou da interrupção da medicação utilizada, desde que seu 'Diretor Clínico' o autorize, em consonância com o 'Coordenador Geral'.

Os sintomas e desconfortos advindos da experimentação tendem a desaparecer espontaneamente em breve período de tempo após a interrupção do uso da substância experimentada, especialmente se isso for feito tão logo os sintomas surjam, conforme determina este protocolo.

Todas as manifestações observadas serão descritas e anotadas com a 'linguagem do experimentador' (discurso do experimentador), a fim de que possam constituir o texto da *Matéria Médica Homeopática Pura* da experimentação, desde que estes efeitos patogenéticos apresentem evidências sugestivas de estarem relacionados à substância ativa experimentada ('comparação intraindividual dos sintomas surgidos na experimentação do medicamento dinamizado e do placebo'; 'critérios de atribuição causal dos efeitos patogenéticos').

Na visita 4 (semana 10) e em todas as visitas quinzenais subsequentes, o experimentador será entrevistado pelo 'Diretor Clínico', que se encarregará de ler os sintomas observados durante a experimentação juntamente com os experimentadores, classificando-os em 'Sintomas Novos' (SN), 'Sintomas Habituais Modificados' (SHM), 'Sintomas Habituais Não Modificados' (SHNM), 'Sintomas Pouco Habituais Modificados' (SPHM), 'Sintomas Pouco Habituais Não Modificados' (SPHNM), 'Desaparecimento de Sintomas Habituais' (DSH) e 'Retorno de Sintomas Antigos' (RSA).

Todo experimentador deverá ser instruído a comentar sobre seus sintomas apenas com seu 'Diretor Clínico', para evitar contaminação dos outros participantes do estudo.

IV. POPULAÇÃO ESTUDADA

IV.1. Critérios de inclusão

- Indivíduos que, após orientação adequada sobre o ensaio patogenético homeopático, preencheram corretamente o TCLE e receberam uma cópia do documento.
- Preferencialmente, profissionais da saúde com idades entre 18-60 anos de idade, de ambos os sexos e qualquer raça.
- Indivíduos que preencham os pré-requisitos de ‘experimentador aparentemente saudável’ na Fase 1 do projeto, confirmados através da “História Clínica Geral e Homeopática”, do “Exame Clínico Geral e Homeopático” e dos “Exames Complementares de Rotina”.
- Todos os indivíduos devem estar capacitados e habilitados a seguirem e aderirem ao esquema de visitas e à terapêutica instituída.

IV.2. Critérios de exclusão

- Mulheres grávidas ou lactantes.
- Indivíduos que estejam utilizando medicamentos de uso contínuo nos últimos 6 meses.
- Indivíduos que participaram de algum estudo clínico prévio num prazo menor de 6 meses.
- Indivíduos que fizeram imunoterapia, tratamento homeopático, fitoterápico ou qualquer outra modalidade terapêutica nos últimos 6 meses.
- Indivíduos com doença crônica ou episódios agudos repetitivos, constatados através de avaliação médica clínica e subsidiária (laboratorial, radiológica, etc.).
- Indivíduos com história de psicose, personalidade antagônica, motivação pobre, hipocondríase, ou algum outro problema intelectual ou emocional que possa limitar a validade do consentimento para a participação no estudo e a auto-observação.

IV.3. Restrições a serem observadas

- Nenhuma pessoa envolvida diretamente com a administração do fármaco poderá participar do estudo como experimentador.
- Voluntários com TCLE considerado incompleto não poderão iniciar o estudo.
- O estudo deverá ser conduzido pelos mesmos investigadores acordados previamente no protocolo.
- Os experimentadores deverão manter seus hábitos e atividades regularmente, sem qualquer mudança importante (atividade física e mental, alimentação, sono, produtos de higiene, etc.) que altere seu estado geral, a fim de que os vieses de confusão possam ser minimizados ao longo da experimentação patogenética homeopática.
- Os experimentadores estarão proibidos de utilizar quaisquer medicamentos, suplementos vitamínicos, minerais ou dietéticos durante o período de experimentação. Em caso de necessidade terapêutica por alguma intercorrência, o experimentador poderá retornar ao protocolo após período de metabolização (meia-vida) da substância (*wash-out*).

V. TRATAMENTO PRÉVIO E CONCOMITANTE

V.1. Considerações gerais

Nenhum experimentador participante do estudo poderá receber concomitantemente qualquer medicação ou tratamento que não esteja acordada e registrada no protocolo, devendo realizar um período de *wash-out* (após uso da medicação) para ser reincluído no protocolo.

Todas as medicações prévias ou concomitantes utilizadas nos seis meses anteriores ao estudo devem ser registradas, incluindo qualquer produto OTC (produto farmacêutico de venda livre), bem como sua posologia, via de administração, duração do tratamento e as razões para seu uso.

Experimentadores que utilizarem quaisquer medicações que possam afetar o curso da experimentação serão excluídos do estudo (violação do protocolo).

VI. NÚMERO DE EXPERIMENTADORES

Conforme os critérios estabelecidos no protocolo, 10 a 30 indivíduos aparentemente saudáveis farão parte do grupo de experimentadores.

A Fase 1 constará de um período de dois meses, onde os voluntários passarão por estágios de seleção, pré-observação de sintomas, coleta de exames subsidiários e esclarecimento do protocolo de experimentação patogenética homeopática.

Na Fase 2, denominada experimentação patogenética homeopática propriamente dita, todos os indivíduos considerados 'aparentemente saudáveis' participarão de um ensaio clínico randomizado cruzado ou sequencial, duplo-cego, placebo controlado, intercalando a experimentação de 2 frascos de substâncias ativas (segundo o processo de dinamização homeopática) com 2 frascos semelhantes de substâncias inertes (placebos), por um período de 6-12 meses, acompanhados em visitas quinzenais.

Os indivíduos considerados aptos para participar da experimentação deverão cumprir todos os requisitos do protocolo.

VII. DURAÇÃO DO ESTUDO

O estudo será dividido em duas fases:

- Fase 1: período de seleção, pré-observação, coleta de exames subsidiários e esclarecimento dos experimentadores, com duração de 2 meses.
- Fase 2: ensaio clínico randomizado cruzado ou sequencial, duplo-cego, placebo controlado, com duração de 6-12 meses, acompanhado em visitas quinzenais.

VIII. CONDUÇÃO DO ESTUDO

Na Fase 1, todos os voluntários passarão por um período de auto-observação de dois meses, durante o qual elaborarão suas histórias progressas segundo os aspectos clínicos gerais e homeopáticos, com o intuito de que os sintomas e características comuns aos futuros experimentadores sejam diagnosticados e possam ser diferenciados de efeitos patogênicos novos surgidos após a experimentação das substâncias dinamizadas (Fase 2). Conjuntamente, serão realizadas avaliações clínicas (geral e homeopática) e coleta de exames complementares, para ampliar o conhecimento dos aspectos psíquicos, gerais e físicos dos experimentadores, além de descartar qualquer enfermidade que o impeça de participar do estudo.

Na fase de experimentação patogênica homeopática propriamente dita (Fase 2), este estudo será prospectivo, randomizado, cruzado ou sequencial, duplo-cego e placebo controlado, avaliando a propriedade das substâncias dinamizadas de despertar efeitos patogênicos em indivíduos sadios.

Os experimentadores serão incluídos consecutivamente. A substituição dos experimentadores será feita usando-se a sequência disponível (por ordem de entrada no estudo), não podendo haver alteração na ordem da sequência estabelecida.

Os experimentadores serão distribuídos aleatoriamente segundo quatro 'sequências de experimentação das substâncias' (S1, S2, S3 e S4), que intercalarão 2 frascos da mesma substância ativa (M: medicamento na dinamização 12cH ou 30cH)⁵⁶ com 2 frascos de substância inerte (P ou placebo): S1 (M \Rightarrow P \Rightarrow M \Rightarrow P); S2 (M \Rightarrow M \Rightarrow P \Rightarrow P); S3 (P \Rightarrow M \Rightarrow M \Rightarrow P); S4 (M \Rightarrow P \Rightarrow P \Rightarrow M).

Um profissional sem vínculo algum com o estudo realizará a randomização, distribuindo prévia e aleatoriamente os experimentadores nas quatro sequências de substâncias acima citadas, conforme a ordem de entrada no estudo (01, 02, 03, 04, 05, etc.).

Após a escala de randomização estar concluída, relacionando o número de atendimento do experimentador (E1, E2, E3, E4, E5, E6, etc.) às sequências de experimentação das substâncias (S1, S2, S3 e S4), o mesmo profissional irá numerar os 2 frascos da substância ativa (M) e os 2 frascos da substância placebo (P) segundo a ordem de experimentação previamente estipulada. Exemplificando, para a sequência S1 (M \Rightarrow P \Rightarrow M \Rightarrow P), a numeração ou ordem dos frascos a serem experimentados sequencialmente será: frasco 1 (M), frasco 2 (P), frasco 3 (M) e frasco 4 (P).

Os frascos de medicamento homeopático e placebo serão idênticos, tendo a capacidade de 20 ml, com conta-gotas próprio, sendo suficientes para o período de estudo programado, desde que a posologia descrita no protocolo seja seguida. Caso ocorra algum acidente com o medicamento que desperdice ou inutilize o seu conteúdo, o experimentador deverá notificar o fato imediatamente ao pesquisador para que novo frasco seja providenciado, evitando-se a descontinuação da experimentação, que poderá invalidar a avaliação daquele frasco.

Os experimentadores serão orientados pelos investigadores quanto à forma de administração das substâncias, posologia, frequência e horários estabelecidos:

⁵⁶ M: substância na dinamização 12cH (diluição de 1:10²⁴, equivalente à concentração 10⁻²⁴ M) ou 30cH (diluição de 1:10⁶⁰, equivalente à concentração 10⁻⁶⁰ M).

a) Para cada frasco recebido (frascos 1, 2, 3 e 4), o experimentador deverá pingar, durante os primeiros sete dias de experimentação, 5 (cinco) gotas da substância diretamente sobre a língua, duas vezes ao dia, respeitados o intervalo de 30 minutos de jejum antes e após as doses. Em caso de surgimento de sintomas patogenéticos ‘evidentes’ ou ‘marcantes’, suspender as ingestas e observar a evolução dos fenômenos, anotando as mudanças detalhadamente conforme modelo proposto (Diário de Experimentação – Modalização dos Sintomas – Anexo VI).

b) Caso não ocorra o aparecimento de sintomas patogenéticos evidentes nos sete dias iniciais, aumentar a repetição das doses (5 gotas sobre a língua) para 4 vezes ao dia, do 8º ao 14º dias ou até o surgimento de sintomas patogenéticos evidentes, quando as ingestas deverão ser suspensas. Interromper a experimentação de cada frasco no 14º dia. Caso não apareçam sintomas, esperar mais 21 dias para recomeçar o mesmo processo com o frasco seguinte.

Um folheto de orientação devidamente confeccionado (Dinâmica da Experimentação – Anexo V) será fornecido aos experimentadores na visita 3.

Em qualquer momento da experimentação, ao aparecerem sintomas patogenéticos marcantes, interromper a ingesta da substância, anotar os sintomas no “Diário de Experimentação” e discutí-los com o ‘Diretor Clínico’ na próxima visita. Desaparecido(s) o(s) sintoma(s), esperar mais 21 dias para reiniciar com o frasco seguinte.

Caso haja dúvida da natureza patogenética dos sintomas surgidos (sintomas ‘não evidentes’ ou ‘não marcantes’), persistir, enquanto continuar esta dúvida, por mais 24 horas na ingesta das doses do mesmo frasco.

Em relação às restrições medicamentosas, os experimentadores deverão ser corretamente orientados e o protocolo corretamente seguido.

Todos os experimentadores serão acompanhados, em visitas quinzenais, por um médico especialista em homeopatia nos Ambulatórios da Instituição.

VIII.1. Instruções gerais

O protocolo em si, assim como todas as fichas clínicas para a documentação dos casos, folhetos explicativos e os formulários para obtenção dos consentimentos livres e esclarecidos (Anexos) a serem utilizados no estudo, deverão ser aprovados pela ‘Comissão de Ética em Pesquisa’ da Instituição.

Os investigadores deverão informar a cada experimentador os métodos, possíveis riscos e o direito de abandonar o estudo a qualquer momento, na presença de testemunhas. O formulário do TCLE deve ser anexado e mantido no prontuário do experimentador.

A história e o exame clínico deverão ser checados paralelamente com os critérios de inclusão e exclusão para garantir a adequação do paciente ao estudo. Uma cópia assinada do TCLE deverá ser obtida do experimentador antes do início do ensaio, após uma discussão clara e objetiva sobre o ensaio patogenético homeopático. Uma cópia do TCLE deve ficar com o experimentador.

Para que ocorra um mínimo de variabilidade, todas as avaliações deverão ser realizadas pelos mesmos investigadores.

Durante o estudo, a aderência ao tratamento determinada pelo protocolo deverá ser constantemente checada (uso correto e revisão da medicação, anotações, etc.), procurando-se evitar qualquer anormalidade, independente do estado clínico do experimentador, que possa prejudicar o adequado desenvolvimento do protocolo.

VIII.2. Esquema de visitação

- **Fase 1 (período de seleção, pré-observação, coleta de exames subsidiários e esclarecimento dos experimentadores, com duração de 2 meses)**

Visita 1 (Semana 0)

Na visita 1 (semana 0), satisfeitas as características iniciais de inclusão, os voluntários serão esclarecidos sobre o referido protocolo de experimentação patogenética homeopática e assinarão o TCLE (Anexo I).

Receberão a ficha de “História Clínica Geral e Homeopática” (Anexo II) para ser preenchida ao longo das próximas duas semanas, como exercício de auto-observação e conhecimento de seus sintomas e características próprias.

Visita 2 (Semana 2)

A visita 1 e a visita 2 deverão ocorrer num intervalo de 14 dias.

Na visita 2 (semana 2), após as duas semanas iniciais de auto-observação, todos os candidatos serão entrevistados nos Ambulatórios pelos investigadores envolvidos no estudo, que realizarão os seguintes passos:

- Anamnese clínica geral e homeopática.
- Exame clínico geral e homeopático.
- Ampliação e complementação dos dados da ficha de “História Clínica Geral e Homeopática” preenchida pelos candidatos.
- Emitir parecer sobre a condição de ‘indivíduo aparentemente saudável’, necessário para a permanência no estudo.
- No caso do candidato ser considerado em condições satisfatórias, realizar a coleta dos “Exames Complementares de Rotina” (Anexo IV) e outros que o pesquisador julgar conveniente, a fim de descartar qualquer anormalidade que o impeça de continuar no estudo.
- Após a verificação dos resultados dos exames complementares, caso o candidato continue apresentando condições favoráveis para participar da experimentação (‘experimentador aparentemente saudável’), ele será incluído no estudo e iniciará a Fase 2, após completar o período de dois meses iniciais de auto-observação (semana 8), durante o qual deverá continuar se auto-observando e complementando os dados levantados inicialmente nas fichas clínicas (aspectos mentais, gerais e físicos comuns à sua individualidade).

- **Fase 2 (ensaio clínico randomizado cruzado ou sequencial, duplo-cego, placebo controlado, com a duração de 6-12 meses, acompanhado em visitas quinzenais)**

Visita 3 (Semana 8)

Alocação dos experimentadores nas sequências de experimentação previamente randomizadas.

- O experimentador deverá continuar reunindo todos os critérios de inclusão/ exclusão para esta visita, em ordem de qualificação e deve se mostrar suficientemente assintomático para ser incluído no estudo.
- Cada experimentador (E1, E2, E3, E4, E5, etc.) receberá uma sequência de 4 frascos numerados (frascos 1, 2 3 e 4), conforme escala de randomização previamente estipulada, combinando, aleatoriamente, 2 frascos de substância ativa com 2 frascos de placebo.
- Seguindo a ordem numérica ascendente dos frascos, cada experimentador deverá começar a experimentação com o frasco 1 e terminar com o frasco 4, conforme posologia e tempo de observação previamente estipulado.
- Iniciando com o frasco 1, o experimentador deverá pingar, durante os primeiros sete dias de experimentação, 5 (cinco) gotas da substância diretamente sobre a língua, duas vezes ao dia. Em caso de surgimento de sintomas patogenéticos, deverá suspender as ingestas e observar a evolução dos fenômenos, anotando as mudanças detalhadamente conforme instruções prévias.
- Caso não haja observado a manifestação de sintomas patogenéticos, o experimentador deverá aumentar a repetição das doses (5 gotas sobre a língua) para 4 vezes ao dia, do 8º ao 14º dias ou até o surgimento de sintomas patogenéticos, quando as ingestas deverão ser suspensas. Interromper a experimentação de cada frasco no 14º dia. Caso não apareçam sintomas, esperar mais 21 dias para recomençar o mesmo processo com o frasco seguinte.
- Caso apareçam efeitos patogenéticos, em qualquer momento da experimentação, as doses deverão ser suspensas, os sintomas deverão ser anotados detalhadamente no “Diário de Experimentação” (Anexo V) e o novo frasco da sequência deverá ser iniciado somente 21 dias após o total desaparecimento dos sintomas.

Visitas 4 e demais (quinzenais)

- Nesta e em todas as demais visitas quinzenais subsequentes, o experimentador será questionado sobre a correta utilização da medicação (forma de administração, quantidade de gotas e frequência de ingestão).
- Caso o experimentador não siga as recomendações protocolares, podendo resultar em eventos adversos indesejáveis (efeitos patogenéticos graves), a experimentação poderá ser interrompida.
- O experimentador será acompanhado em visitas quinzenais, quando discutirá com o ‘Diretor Clínico’ as manifestações patogenéticas observadas e anotadas no seu diário, classificando-as em ‘Sintomas Novos’ (SN), ‘Sintomas Habituais Modificados’ (SHM), ‘Sintomas Habituais Não Modificados’ (SHNM), ‘Sintomas Pouco Habituais Modificados’ (SPHM), ‘Sintomas Pouco Habituais Não Modificados’ (SPHNM), ‘Desaparecimento de Sintomas Habituais’ (DSH) e ‘Retorno de Sintomas Antigos’ (RSA).
- Todo experimentador deverá ser instruído a comentar sobre seus sintomas apenas com seu ‘Diretor Clínico’, para evitar contaminação dos outros participantes do estudo.
- Caso julgue necessário, o ‘Diretor Clínico’ deverá avaliar a magnitude de manifestações patogenéticas ‘marcantes’ através de exames clínico e complementar, a fim de mensurar a importância do fenômeno e documentar as possíveis alterações fisiológicas.
- Geralmente, após a suspensão das doses, os efeitos patogenéticos leves ou moderados desaparecerão ou diminuirão de intensidade com o decorrer dos dias.
- Em caso de efeito patogenético muito incomodativo e/ou persistente, o experimentador será acompanhado diariamente pelo investigador, a fim de que transtornos graves possam ser evitados.

- Em caso de intervenção medicamentosa alopática ou homeopática para antidotar os efeitos patogenéticos graves, o experimentador poderá voltar à experimentação decorrido o prazo de 21 dias do desaparecimento dos sintomas ou da interrupção da medicação utilizada (respeitar período de meia-vida e metabolização dos fármacos convencionais).

IX. ESCOLHA E DISPENSAÇÃO DA SUBSTÂNCIA A SER EXPERIMENTADA

Em todas as experimentações patogenéticas homeopáticas deverá ser utilizada uma substância de origem e propriedades físico-químicas conhecidas, que poderá ser experimentada em diferentes repetições e dinamizações, entremeadas aleatoriamente com placebos, que deverão apresentar as mesmas características de aspecto, sabor e odor das substâncias dinamizadas.

A substância será desconhecida de todos os participantes do projeto e conhecida apenas do ‘Coordenador Geral da Experimentação’. A substância escolhida para a experimentação no protocolo será informada através de carta (adendo) à ‘Comissão de Ética em Pesquisa’ da Instituição antes do início do projeto, pelo ‘Coordenador Geral da Experimentação’.

A origem da substância, seu critério de pureza e sua preparação inicial deverão estar bem caracterizados e descritos, tendo suas características citadas na *Farmacopéia Brasileira*⁵⁷ (no caso da experimentação de fármacos modernos dinamizados) ou na *Farmacopéia Homeopática Brasileira*⁵⁸ (no caso da experimentação de medicamentos homeopáticos).

Optando-se pela experimentação de fármacos modernos dinamizados ou qualquer outra substância com propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas descritas,⁴⁶ o ‘Coordenador Geral da Experimentação’ deverá incluir nos “Exames Complementares de Rotina” (Anexo IV) exames subsidiários que possibilitem diagnosticar laboratorialmente prováveis manifestações patogenéticas da experimentação da substância dinamizada, seguindo as principais alterações fisiológicas que as substâncias em doses ponderais despertam nos indivíduos que as experimentam (eventos adversos). Desta feita, estes exames serão colhidos semanal ou quinzenalmente.

As substâncias serão experimentadas na forma líquida, dispensada em frascos de 20 ml, em solução alcoólica a 70%. Os frascos e o veículo das substâncias (ativa e placebo) serão idênticos.

Sugerimos a utilização de dinamizações a partir da 12ª potência da escala centesimal hahnemanniana (12cH), que apresentam concentrações inferiores a 10^{-24} M da substância matriz (concentrações inferiores ao Número de Avogadro \Rightarrow ausência de molécula-grama da substância matriz na preparação homeopática).

Conforme relatado anteriormente, um profissional sem vínculo algum com o estudo realizará a distribuição prévia e aleatória dos experimentadores nas ‘sequências de experimentação das substâncias’ (S1, S2, S3 e S4), conforme a ordem de entrada no protocolo (E1, E2, E3, E4, E5, etc.).

Os frascos a serem utilizados pelos experimentadores em ordem crescente de experimentação (frascos 1, 2, 3 e 4) deverão estar codificados com o nome e/ou o número do experimentador (E1, E2, E3, E4, E5, etc.), para que nenhuma outra distinção seja possível. O esquema da randomização, que liga cada experimentador a uma sequência específica de frascos aleatorizada, só será conhecido pelo ‘Coordenador Geral da Experimentação’.

⁵⁷ Farmacopéia Brasileira. 5ª ed. Brasília: Anvisa, 2010.

⁵⁸ Farmacopéia Homeopática Brasileira. 3ª ed. Brasília: Anvisa, 2011.

A dispensação dos frascos das substâncias (dinamizada e placebo) será de responsabilidade do Laboratório ou Farmácia XXX (nome, endereço e contato da farmácia).

Estes frascos serão numerados segundo aleatorização prévia e distribuídos aos experimentadores pelo mesmo profissional que realizou a randomização.

Havendo necessidade de substituir ou repor alguma substância em uso para um experimentador envolvido no estudo, o fornecimento e distribuição seguirão os procedimentos acima descritos.

Toda medicação fornecida deverá ser estocada pelo experimentador em local apropriado, evitando-se umidade, calor e incidência de luz direta.

Toda medicação deverá ser checada a cada visita, devendo o experimentador ser orientado a trazer o(s) frasco(s) em todas as visitas.

X. EVENTOS ADVERSOS OU EFEITOS PATOGENÉTICOS HOMEOPÁTICOS

Segundo a concepção clássica, um “evento adverso” é qualquer ocorrência indesejável, não tendo necessariamente relação causal com o tratamento em estudo. Isto inclui quaisquer alterações psíquicas, gerais ou físicas apresentadas pelo indivíduo, relacionadas ou não ao uso do medicamento em estudo.

Na experimentação patogenética homeopática em humanos, estes eventos adversos constituem o desfecho primário da pesquisa (sintomas novos), desde que estejam relacionados à substância dinamizada experimentada, conclusão difícil de ser assumida em vista dos sintomas habituais ou comuns do experimentador, indisposições passageiras e fortuitas (secundárias a aspectos alimentares, climáticos, medicamentosos, familiares, sociais, profissionais, etc.), efeito placebo-nocebo, etc.

Poderíamos definir os eventos adversos peculiares e incomuns surgidos imediatamente após a experimentação da substância dinamizada, nos aspectos qualitativo e quantitativo, como ‘efeitos primários’ ou ‘efeitos patogenéticos’ que a substância despertou no experimentador aparentemente saudável (sintomas novos), desde que o mesmo não esteja sob a influência de outros estímulos, incluindo qualquer alteração psíquica, geral, física ou em exames complementares apresentada pelo indivíduo no curso da experimentação da substância dinamizada.

Para aumentar a validade interna das manifestações patogenéticas citadas na experimentação, a fim de que possam ser empregadas com maior segurança na prática clínica homeopática (validade externa), atribuiremos um grau de confiabilidade aos prováveis sintomas patogenéticos segundo o número de “critérios de atribuição causal” relacionados a cada sintoma.

Com o intuito de incrementar as evidências da relação direta e causal entre a substância experimentada e os efeitos patogenéticos observados (“Validação dos Resultados da Experimentação Patogenética Homeopática”), além da constatação da ocorrência de um número desejável de ‘critérios de atribuição causal’ nos sintomas descritos pelo experimentador, estamos propondo algumas escalas de classificação e pontuação (scores) para cada um destes fatores de análise, que poderão ser utilizados na ‘pontuação do sintoma’ quando for confeccionada a matéria médica e/ou o repertório da substância experimentada.

Numa experimentação patogenética homeopática cruzada ou sequencial, controlada por placebo, na qual os indivíduos experimentam de forma aleatória e mascarada a substância dinamizada e o placebo, efeitos patogenéticos que sejam despertados pelo placebo (descartando qualquer possível efeito residual de uma substância ativa experimentada anteriormente) serão considerados ‘falso-positivos’, anulando sintomas semelhantes que possam ser despertados durante a experimentação da substância ativa.

Para cada efeito patogenético serão registrados: datas de início e término do sintoma, duração, intensidade, variações na ingestão da substância e posologia (ex: interrupção ou descontinuidade da ingestão, número de doses, etc.), relação direta com a substância (atribuição causal), ocorrência de acontecimentos ou mudanças marcantes na vida ou na rotina do indivíduo, etc.

Aspectos da manifestação patogenética como ‘intensidade’, ‘duração’, ‘relação temporal’, ‘convicção íntima do fenômeno’, ‘incidência em mais de um experimentador’, etc., consideradas

como atribuições causais do experimentador com a substância em estudo, também serão avaliadas individualmente, recebendo pontuações específicas.

Outros aspectos importantes referem-se à ‘originalidade’, ‘modalização’ e ‘reprodutibilidade’ dos sintomas ou efeitos patogenéticos, que os caracterizam em mais ou menos idiossincrásicos, conforme a singularidade das manifestações observadas. (“Diário de Experimentação – Modalização dos Sintomas” – Anexo VI)

Todos os efeitos patogenéticos que surgirem ao longo do estudo, deverão ser registrados em diário específico para este fim (“Diário de Experimentação” – Anexo VI)

X.1. Classificação dos efeitos patogenéticos

Durante a experimentação patogenética homeopática, diversos tipos de sintomas poderão ser observados, relacionados ou não à substância dinamizada, que serão classificados pelos experimentadores segundo as características abaixo:

- Sintomas Novos (SN).
- Sintomas Habituais Modificados (SHM): ‘agravação’ ou ‘desaparecimento’ do sintoma habitual.
- Sintomas Habituais Não Modificados (SHNM).
- Sintomas Pouco Habituais Modificados (SPHM): ‘agravação’ (ou ‘desaparecimento’, que só poderá ser confirmado num tempo maior de observação) do sintoma habitual.
- Sintomas Pouco Habituais Não Modificados (SPHNM)
- Desaparecimento de Sintomas Habituais (DSH).
- Retorno de Sintomas Antigos (RSA).

Os sintomas ‘não modificados’ (‘habituais’ ou ‘pouco habituais’) terão pouca relação com os efeitos patogenéticos provocados pela substância nos experimentadores sadios, em vista de serem características comuns à individualidade em estudo.

Os sintomas ‘novos’ ou ‘modificados’ (‘habituais’ ou ‘pouco habituais’) serão aqueles que poderão estar relacionados à substância experimentada, desde que cumpram os critérios de ‘atribuição causal’ para serem considerados efeitos ou sintomas patogenéticos.

Cumprindo estas premissas, os ‘sintomas novos’ serão os típicos e inequívocos ‘sintomas patogenéticos’ despertados em experimentadores verdadeiramente sadios, ou seja, que não apresentem qualquer manifestação sintomática, por mais leve e passageira que seja.

Os ‘sintomas modificados’ (‘habituais’ ou ‘pouco-habituais’), quando apresentarem aumento incomum na intensidade ou na frequência de manifestação, podem representar o que chamamos de ‘agravação homeopática’, fruto da somatória do padrão sintomático comum do experimentador com o efeito patogenético de sintomas semelhantes da substância experimentada. O ‘retorno de sintomas antigos’, suprimidos no passado e que retornam de forma significativa após a experimentação homeopática, está relacionado a esta mesma hipótese.

Após esta ‘agravação homeopática’ inicial dos sintomas do experimentador, poderá ocorrer uma reação curativa do organismo (efeito secundário ou efeito rebote terapêutico) no sentido de manter a homeostase interna. Desta forma, o ‘desaparecimento de sintomas habituais’ (‘sintomas curados’) durante a experimentação patogenética homeopática, pode indicar uma resposta terapêutica homeopática (efeito curativo do organismo ou reação vital), fruto de uma similitude

involuntária e casual entre os sintomas do experimentador e os efeitos patogénicos da substância experimentada.

X.2. Validação dos resultados da experimentação patogénica homeopática

Com o intuito de incrementar as evidências da relação direta entre a substância experimentada e os efeitos patogénicos observados, além da constatação da ocorrência de um número desejável de ‘critérios de atribuição causal’ nos sintomas citados, propomos algumas escalas de classificação e pontuação (escores) para cada um destes fatores de análise, buscando uma forma de analisar quantitativamente estes aspectos subjetivos e qualitativos da experimentação patogénica homeopática.

X.2.1. Critérios de atribuição causal para os efeitos patogénicos

Assumindo importância na validação dos resultados da experimentação patogénica homeopática, os critérios para seleção de sintomas (critérios de atribuição causal) são indispensáveis para a aceitação do ‘verdadeiro’ ou ‘mais provável’ efeito patogénico da substância experimentada (evitando-se confusões com os sintomas comuns do experimentador e demais intercorrências), porque estes critérios traduzem as ‘propriedades ou características próprias das manifestações patogénicas’ observadas na experimentação das substâncias dinamizadas.

Critérios de atribuição causal para os efeitos patogénicos:

- Confrontação do sintoma patogénico com sintoma semelhante produzido pelo placebo;
- Intensidade do sintoma;
- Duração do sintoma;
- Ocorrência do sintoma pouco tempo após a ingestão da substância dinamizada (associação temporal);
- Convicção íntima do experimentador de que o sintoma foi causado pela substância experimentada;
- Peculiaridade ou originalidade do sintoma (idiossincrasia);
- Associação de modalidades ou concomitantes ao sintoma comum (sintomas modalizados, individualizados ou particularizados);
- Incidência do sintoma em mais de um voluntário (confirmação em outros voluntários);
- Citação do sintoma em outras experimentações;
- Desaparecimento de sintomas habituais durante a experimentação (sintomas curados);
- Verificação de prováveis alterações fisiológicas em exames subsidiários, secundárias aos efeitos patogénicos descritos.

Como citado inicialmente, alguns autores relacionam a validade interna e a credibilidade da manifestação patogénica citada (efeito patogénico ‘verdadeiro’) com o número de ‘critérios de atribuição causal’ presentes em cada sintoma manifesto.

Tabela 1. Classificação segundo o ‘número de critérios de atribuição causal’

Grau 0: Não relacionado	Não mencionados
Grau 1: Possivelmente relacionado	Pelo menos um definido
Grau 2: Provavelmente relacionado	2-4 critérios definidos
Grau 3: Relacionado	Mais de 4 critérios definidos

Podemos também atribuir ‘escores quantitativos’ ou ‘graus de importância’ aos citados ‘critérios de atribuição causal’, segundo aspectos quali-quantitativos de análise dos mesmos.

X.2.2. Classificação de validade dos efeitos patogenéticos semelhantes despertados pelas substâncias ativa e placebo

Aplicação do método duplo-cego ‘completo’ citado inicialmente, com comparação intraindividual dos sintomas semelhantes surgidos na experimentação do medicamento dinamizado e do placebo, descartando da categoria de efeitos patogenéticos homeopáticos ‘verdadeiros’ os sintomas ‘falso-positivos’, ou seja, aqueles sintomas manifestos tanto na experimentação do placebo quanto na experimentação da substância ativa dinamizada.

Os prazos de descanso medicamentoso (*wash-out*) após o término das manifestações patogenéticas e da experimentação de cada frasco, assim como os critérios de suspensão das ingestas tão logo se observem qualquer manifestação patogenética, devem ser estritamente respeitados, a fim de que não ocorra um efeito residual da substância ativa dinamizada numa possível fase posterior de experimentação do placebo, evitando-se importante viés na aferição dos resultados (neste caso, um efeito patogenético ‘verdadeiro’ da substância ativa poderia contaminar uma fase subsequente de experimentação de substância inerte, caracterizando-o, numa comparação enviesada dos grupos, como um sintoma ‘falso-negativo’). Em vista deste possível viés ou erro sistemático de confusão na análise, propomos uma atribuição de valores para as diversas modalidades desta ocorrência.

Tabela 2. Classificação de ‘validade dos efeitos patogenéticos semelhantes’ despertados pelas substâncias ativa e placebo

Grau 0: Não relacionado	Sintoma comum (não modalizado) observado quando a experimentação da substância placebo antecedeu a substância ativa.
Grau 1: Possivelmente relacionado	Sintoma comum (não modalizado) observado quando a experimentação da substância ativa antecedeu a substância placebo.
Grau 2: Provavelmente relacionado	Sintoma idiossincrásico ou modalizado observado quando a experimentação da substância ativa antecedeu a substância placebo.
Grau 3: Relacionado	Sintoma idiossincrásico ou modalizado observado quando a experimentação da substância ativa antecedeu a substância placebo em 2 frascos na mesma experimentação.

X.2.3. Classificação dos efeitos patogenéticos quanto à intensidade, duração, associação temporal e convicção íntima do experimentador

A fim de quantificarmos a ‘intensidade do sintoma’, a ‘associação temporal’ e a ‘convicção íntima do experimentador’ como fatores de relações causais entre a substância experimentada e a manifestação patogenética, sistematizamos outras tabelas de classificação de valores (escores ou pontuação) para estes aspectos qualitativos de análise, que deverão ser respondidos pelo experimentador na avaliação de cada sintoma.

Tabela 3. Classificação quanto à ‘intensidade dos efeitos patogenéticos’

Grau 1: Leve	Sinal, sintoma ou evento perceptível, mas facilmente tolerado.
Grau 2: Moderado	Desconforto suficiente para provocar interferência nas atividades habituais, que obriga a suspensão imediata da ingestão das doses e pode merecer intervenção caso o desconforto demore a cessar.
Grau 3: Intenso	Provoca limitação, com incapacidade de realizar atividades habituais, ou interfere significativamente no estado clínico, podendo estar relacionado ao excesso de doses ou à idiossincrasia individual, que obriga a suspensão imediata da ingestão das doses e pode merecer intervenção caso o desconforto demore a cessar.

Tabela 4. Classificação quanto à ‘duração e frequência dos efeitos patogenéticos’

Grau 1: Leve	Sintoma com duração inferior a uma hora <u>e</u> com um único episódio durante o período de experimentação do frasco.
Grau 2: Moderado	Sintoma com duração superior a uma hora <u>ou</u> com mais de um episódio durante o período de experimentação do frasco.
Grau 3: Intenso	Sintoma com duração superior a uma hora <u>e</u> com mais de um episódio durante o período de experimentação do frasco.

Tabela 5. Classificação quanto à ‘associação temporal’ e ‘convicção íntima do experimentador’

Grau 0: Não relacionado	Sem associação temporal <u>ou</u> a causa do evento foi identificada <u>ou</u> a substância não pode estar implicada com base na convicção íntima do experimentador.
Grau 1: Possivelmente relacionado	Associação temporal <u>ou</u> convicção íntima do experimentador estabelecida; no entanto, outras etiologias são possíveis.
Grau 2: Provavelmente relacionado	Associação temporal <u>e</u> convicção íntima do experimentador estabelecida; no entanto, outras etiologias são possíveis.
Grau 3: Relacionado	Associação temporal <u>e</u> convicção íntima do experimentador estabelecida; o caso não é explicado por outras etiologias.

X.2.4. Classificação dos efeitos patogenéticos quanto à peculiaridade, modalização, reprodutibilidade e desaparecimento de sintomas habituais (sintomas curados)

Sintomas patogenéticos comuns apresentam menos evidências de atribuição causal com a experimentação da substância dinamizada do que sintomas raros, peculiares e característicos (idiossincrásicos), sejam na originalidade (sintoma incomum, singular, especial, imprevisto, inexplicável, bizarro, ou extravagante) da manifestação em si (Ex.: medo de morte iminente) ou na adição de particularidades ou modalidades que o individualizam perante outras manifestações patogenéticas comuns (Ex.: dor de cabeça holocraniana *versus* dor de cabeça em pontada, na têmpora esquerda, que se irradia para o occipício). A tabela de “Modalização de Sintomas” encontra-se descrita no “Diário de Experimentação” (Anexo VI).

Tabela 6. Classificação quanto à ‘originalidade ou modalização dos efeitos patogenéticos’

Grau 1: Leve	Sintoma com manifestação original <u>ou</u> uma modalização de sintoma comum.
Grau 2: Moderado	Sintoma com manifestação original <u>e</u> uma modalização sintomática.
Grau 3: Intenso	Sintoma com mais de uma modalização sintomática.

Muitos ensaios clínicos patogenéticos priorizam este aspecto qualitativo (idiossincrásico) do efeito patogenético ao aspecto quantitativo da simples repetição de sintomas comuns, por representarem importantes manifestações idiossincrásicas da individualidade humana, com

elevado grau de hierarquia na individualização dos pacientes que buscam o tratamento homeopático. No entanto, a ‘reprodutibilidade de efeitos patogenéticos’ da mesma substância dinamizada em outros experimentadores, no mesmo ou em outro ensaio, demonstra uma relação causal e direta que não pode ser desprezada.

Tabela 7. Classificação quanto à ‘reprodutibilidade dos efeitos patogenéticos’

Grau 1: Leve	Repetição do sintoma em outro ensaio patogenético homeopático da mesma substância dinamizada.
Grau 2: Moderado	Repetição do sintoma em outro experimentador no mesmo ensaio patogenético homeopático.
Grau 3: Intenso	Repetição do sintoma em mais de um experimentador, em outros ou no mesmo ensaio patogenético homeopático da mesma substância dinamizada.

O ‘desaparecimento de sintomas habituais’ (sintomas curados) durante a experimentação patogenética homeopática, pode indicar uma resposta terapêutica homeopática (efeito curativo do organismo ou reação vital), fruto de uma similitude involuntária e casual entre os sintomas do experimentador e os efeitos patogenéticos da substância dinamizada.

Tabela 8. Classificação quanto ao ‘desaparecimento de sintomas habituais (sintomas curados)’

Grau 1: Leve	Desaparecimento de um sintoma habitual durante a experimentação.
Grau 2: Moderado	Desaparecimento de um sintoma habitual durante a experimentação, com confirmação deste efeito clínico curativo em outras experimentações ou na literatura.
Grau 3: Intenso	Desaparecimento de mais de um sintoma habitual durante a experimentação.

X.2.5. Classificação quali-quantitativa dos efeitos patogenéticos segundo os critérios de atribuição causal

Utilizando como parâmetro a classificação segundo o ‘número de critérios de atribuição causal’ citado inicialmente (X.2.1.), propomos uma ‘classificação quantitativa dos efeitos patogenéticos’ segundo os critérios de atribuição causal, utilizando uma somatória de valores (Graus 1, 2 e 3) dos escores específicos para cada ‘critério de atribuição causal’, segundo as tabelas anteriores.

Tabela 9. Classificação quali-quantitativa dos efeitos patogenéticos segundo os critérios de atribuição causal

Grau 1: Leve	Pontuação máxima em 1-2 critérios de atribuição causal definidos <u>ou</u> escore total ≤ 6 pontos.
Grau 2: Moderado	Pontuação máxima em 3-4 critérios de atribuição causal definidos <u>ou</u> escore total > 6 pontos e ≤ 12 pontos.
Grau 3: Intenso	Pontuação máxima em mais de 4 critérios de atribuição causal definidos <u>ou</u> escore total > 12 pontos.

X.2.6. Avaliação complementar dos efeitos patogenéticos homeopáticos

Todos os experimentadores realizarão “Exames Complementares de Rotina” (Anexo IV), que poderão apresentar alterações conforme as alterações fisiológicas desencadeadas pelos efeitos patogenéticos homeopáticos.

Conforme o conhecimento prévio dos efeitos fisiológicos da substância experimentada em indivíduos humanos, caberá ao ‘Diretor Geral da Experimentação’ acrescentar novas provas laboratoriais aos exames de rotina, com o intuito de quantificar possíveis alterações transitórias nas funções fisiológicas do organismo após a experimentação da substância dinamizada.

Caso este seja um dos objetivos da experimentação patogenética homeopática, a coleta periódica dos exames deverá ser realizada durante toda a experimentação, priorizando ou não determinada manifestação sintomática que possa estar relacionada aos principais efeitos farmacodinâmicos da substância experimentada.

Qualquer alteração nos exames complementares associada à manifestação patogenética em questão assumirá grande magnitude (Grau 3) como fator de relação causal entre substância dinamizada e efeito patogenético homeopático.

X.3. Notificação dos efeitos patogenéticos

Todos os efeitos patogenéticos que surgirem ao longo do estudo, deverão ser registrados num diário específico para este fim (“Diário de Experimentação” – Anexo VI) e transcritos para uma “Ficha de Notificação dos Efeitos Patogenéticos” (Anexo VII) com todos os critérios de atribuição causal anteriormente citados e seus respectivos escores.

X.4. Monitorização de eventos adversos ou efeitos patogenéticos homeopáticos

Os indivíduos que apresentarem eventos adversos ou efeitos patogenéticos homeopáticos serão acompanhados com avaliações clínicas e exames laboratoriais pertinentes.

Todos os eventos adversos ou efeitos patogenéticos homeopáticos precisam ser acompanhados até a resolução satisfatória ou estabilização do mesmo. Quaisquer ações adotadas e seus resultados deverão ser registrados na página apropriada da ficha clínica, assim como no prontuário do paciente. Os resultados laboratoriais deverão ser arquivados no prontuário do mesmo.

Para todos os eventos adversos ou manifestações patogenéticas homeopáticas graves que exijam o afastamento do indivíduo do estudo, definitiva ou temporariamente, as avaliações clínicas e os exames laboratoriais pertinentes serão repetidos, pelo menos semanalmente, até a resolução final ou estabilização do evento.

X.5. Orientações para o tratamento de eventos adversos ou efeitos patogenéticos homeopáticos

Durante a experimentação patogenética homeopática, se um experimentador apresentar um evento adverso ou efeito patogenético homeopático, a substância dinamizada deverá ser suspensa imediatamente, medida de segurança que permitirá a observação das manifestações patogenéticas subsequentes sem o risco de manifestações sintomáticas desagradáveis e prejudiciais à dinâmica habitual do experimentador.

No caso de manifestações patogenéticas incomodativas, fruto da superdosagem (repetição excessiva das doses ou continuidade de ingestão da substância dinamizada mesmo após o surgimento do efeito patogenético) ou da idiosincrasia particular, a suspensão do medicamento,

na maioria dos casos, será suficiente para interromper o processo, observando-se melhora significativa dos sinais e sintomas no período subsequente.

Caso contrário, o experimentador deverá ser afastado do estudo e acompanhado diariamente pelo 'Diretor Clínico' responsável, até o completo desaparecimento dos sintomas e a recuperação inicial dos estados mental, geral e físico do indivíduo. Nestes casos, a introdução de um medicamento homeopático escolhido na fase inicial do estudo poderá ser utilizada com o intuito de 'antidotar' os efeitos patogenéticos intensos e incomodativos da substância experimentada.

XI. DESCONTINUAÇÃO DO ESTUDO

Experimentadores devem ser descontinuados do estudo, caso seja considerado necessário para a manutenção do seu bem-estar. A não aderência (violação) ao protocolo ou a ocorrência de um evento adverso ou efeito patogênico grave ou significativo, incluindo alteração laboratorial, descontinuará o experimentador do estudo.

Caso o experimentador seja afastado do estudo, a razão será adequadamente relatada no protocolo.

Em caso de descontinuação do estudo, devem ser realizados todos os exames e avaliações delineadas para a visita final. Todos os testes laboratoriais feitos na visita 1 devem ser repetidos. Caso algum resultado esteja fora dos limites da normalidade e seja considerado clinicamente significativo, o experimentador deverá ser monitorado até o completo retorno da normalidade clínica e laboratorial. O registro final deverá ser preenchido pelo investigador. Eventos adversos ou efeitos patogênicos homeopáticos devem ser acompanhados até a sua resolução.

XII. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados levantados no estudo serão analisados, segundo abordagens diversas.

XII.1. População

Os experimentadores serão analisados segundo as variáveis de sexo, raça e idade.

XII.2. Análise dos efeitos patogenéticos homeopáticos

Todos os efeitos patogenéticos serão analisados segundo os “Critérios de Atribuição Causal”, aplicando-se valores aos mesmos conforme preenchem os requisitos anteriormente citados. Estas variáveis deverão ser utilizadas onde forem necessárias, agrupando-se fatores ou covariantes quando os parâmetros de causalidade forem analisados.

XII.3. Matéria Médica e Repertório de sintomas homeopáticos

Todos os efeitos patogenéticos homeopáticos verdadeiramente atribuídos à experimentação patogenética homeopática serão descritos na linguagem do experimentador e agrupados em capítulos de ordenação anatômico-funcional, conforme as *Matérias Médicas Homeopáticas Puras*.

Estes efeitos patogenéticos poderão ser sintetizados em rubricas e incorporados aos Repertórios de sintomas homeopáticos.

XIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Associação Médica Homeopática Brasileira. Comissão de Pesquisa. *Brosimum gaudichaudii*: experimentação pura. São Paulo: Editora Organon 1998.
2. Associação Médica Homeopática Brasileira. Comissão de Pesquisa. *Bothrops jararacussu*. Rev Homeopatia (AMHB) 1999; 3: 47-74.
3. Associação Médica Homeopática Brasileira. Comissão de Pesquisa. *Brosimum gaudichaudii*. Rev Homeopatia (AMHB) 1999; 3: 76-111.
4. Associação Médica Homeopática Brasileira. Comissão de Pesquisa. *Protocolo de Experimentação Patogenética Homeopática em Humanos*. Belo Horizonte, 2005.
5. Benseñor IM, Atta JA, Martins MA. *Semiologia clínica*. São Paulo: Sarvier, 2002.
6. Dantas F. How can we get more reliable information from homeopathic pathogenetic trials? A critique of provings. Br Homeopathic J 1996; 85: 230-236.
7. Dantas F. Revisão sistemática de ensaios patogenéticos homeopáticos [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2006.
8. Dantas F, Fisher P, Walach H, Wieland F, Rastogi DP, Teixeira H, et al. A systematic review of the quality of homeopathic pathogenetic trials published from 1945 to 1995. Homeopathy. 2007;96(1):4-16.
9. Dantas F, Fisher P. A systematic review of homeopathic pathogenetic trials ('provings') published in the United Kingdom from 1945 to 1995. In: Ernst E, Hahn EG. *Homeopathy: a critical appraisal*. London: Butterworth-Heinemann; 1998. p. 69-97.
10. Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. Br Homeopathic J 2000; 89(Suppl 1): S35-S38.
11. European Committee For Homeopathy. *Provings Subcommittee. Homeopathic drug provings guidelines*. Brussels, 2004.
12. European Council for Classical Homeopathy. *ECCH Provings Working Group. ECCH guidelines for homeopathic provings*. 2 ed. Kenninghall, 2009.
13. *Farmacopéia Brasileira*. 5ª ed. Brasília: Anvisa, 2010.
14. *Farmacopéia Homeopática Brasileira*. 3ª Ed. Brasília: Anvisa, 2011.
15. Fisher P, Dantas F. Homeopathic pathogenetic trials of *Acidum malicum* and *Acidum ascorbicum*. Br Homeopathic J 2001; 90: 118-125.
16. Hahnemann S. *Chronic Diseases*. New Delhi: B. Jain Publishers, 1994
17. Hahnemann S. *Fragmenta de viribus medicamentorum positivis in sano corpore humano observatis*. Lipsiae sumtu. Leipzig: JA Barth. Partes 1 e 2, 1805.
18. Hahnemann S. *Materia Medica Pura*. New Delhi: B. Jain Publishers, vol. I e II, 1994.
19. Hahnemann S. *Organon da arte de curar*. 6ª ed. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.
20. Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética II. Rev Homeopatia (São Paulo) 1992; 57 (1-4): 29-132.
21. Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética. Rev Homeopatia (São Paulo) 1988; 53 (1): 4-62.
22. Riley DS. Extracting symptoms from homeopathic drug provings. Br Homeopathic J 1997; 86: 225-228.
23. Schmidt P. *A arte de interrogar*. São Paulo: Editora Organon, 2004.
24. Sociedade Gaúcha de Homeopatia. *Hydrocyanic acidum*. Rev Homeopatia (AMHB) 1997; 1: 66-80.
25. Teixeira MZ. Homeopatia: ciência, filosofia e arte de curar. Rev Med (São Paulo). 2006; 85(2): 30-43.
26. Teixeira MZ. Evidências científicas da episteme homeopática. Rev Homeopatia (São Paulo). 2011; 74(1-2): 33-56.

27. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Homeopathy* 1999; 88: 112-20.
28. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy* 2006; 95: 229-36.
29. Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy* 2007; 96: 67-8.
30. Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. *Homeopathy* 2007; 96: 135-7.
31. Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? *Homeopathy* 2009; 98: 114-21.
32. Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. *Homeopathy* 2010; 99: 255-62.
33. Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. *Homeopathy* 2011; 100: 148-56.
34. Teixeira MZ. Rebound effect of drugs: fatal risk of conventional treatment and pharmacological basis of homeopathic treatment. *Int J High Dilution Res* 2012; 11: 69-106.
35. Teixeira MZ. Antiresorptive drugs (bisphosphonates), atypical fractures and rebound effect: new evidence of similitude. *Homeopathy* 2012; 101: 231-42.
36. Teixeira MZ. Immunomodulatory drugs (natalizumab), worsening of multiple sclerosis, rebound effect and similitude. *Homeopathy* 2013; 102: 215-224.
37. Teixeira MZ. Efeito rebote dos fármacos modernos: evento adverso grave desconhecido pelos profissionais de saúde. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59(6): 629-638.
38. Teixeira MZ. *Similia similibus curentur*: o princípio de cura homeopático fundamentado na farmacologia moderna. *Rev Med (São Paulo)* 2013; 92(3): 183-203.
39. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Medical Hypotheses* 2003; 60: 276-83.
40. Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy* 2005; 94: 265-6.
41. Teixeira MZ. *Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude*. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira. 3v. 2010.
42. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy* 2011; 100: 244-52.
43. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern drugs: therapeutic application of the organism paradoxical reaction or rebound effect. *Int J High Dilution Res* 2011; 10: 338-52.
44. Teixeira MZ. *Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude*. *Rev Homeopatia (São Paulo)* 2012; 75(1-2): 36-53.
45. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med* 2013; 5: 270-278.
46. Teixeira MZ. Experimentação patogenética homeopática breve como método didático. *Rev Homeopatia (São Paulo)* 2004; 69(1-4): 63-76.
47. Teixeira MZ. Brief homeopathic pathogenetic experimentation: a unique educational tool in Brazil. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2009; 6(3): 407-414.
48. Teixeira MZ. Experimentação patogenética homeopática breve como método didático. In: *Anais do 5º Congresso Paulista de Educação Médica, 2006, Botucatu, SP*.
49. Teixeira MZ. Utilização da experimentação patogenética como metodologia de ensino da homeopatia. In: *Anais do 46º Congresso Brasileiro de Educação Médica, 2008, Salvador, BA*.
50. Teixeira MZ. Results of swallowing mass overdose of homeopathic medicines in United Kingdom: scepticism or prejudice? *Int J High Dilution Res* 2010; 9(30): 3-4.
51. Teixeira MZ. Protocolo de experimentação patogenética em humanos. *Rev Med (São Paulo)* 2013; 92(4). No prelo.

52. Teut M, Hirschberg U, Luedtke R, Schnegg C, Dahler J, Albrecht H, et al. Protocol for a phase 1 homeopathic drug proving trial. *Trials* 2010; 11: 80.
53. Vieira AAL. Patogenesia como método de ensino em homeopatia. *Rev Homeopatia (AMHB)* 1997; 1: 108-114.

XIV. ANEXOS

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1. NOME DO EXPERIMENTADOR:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº: APTO:
 BAIRRO: CIDADE: ESTADO:
 CEP:..... TELEFONES: DDD (.....) /

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:
 “Protocolo de Experimentação Patogenética Homeopática em Humanos”.

2. IDENTIFICAÇÃO DO PESQUISADOR:
 Nome:
 Cargo/ Função:
 Inscrição Conselho Regional:
 Instituição:

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
 SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO BAIXO
 RISCO MÉDIO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano em consequência do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 a 2 anos.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. INTRODUÇÃO: Você está sendo convidado a participar de um estudo sobre homeopatia em que você experimentará medicamento homeopático e placebo (substância inerte na mesma forma de apresentação do medicamento homeopático) com o objetivo de observar o surgimento de sintomas novos, englobando os diversos aspectos da individualidade humana (físicos, psíquicos, alimentares, climáticos, etc). Você deverá relatar qualquer sintoma que venha a perceber, mesmo que não correlacione este sintoma ao uso das substâncias que está ingerindo, conforme um roteiro que será entregue após você concordar em participar deste estudo. Seu médico não será informado sobre o conteúdo do seu frasco (se é ‘medicamento’ ou ‘placebo’) e também não saberá qual a substância que estará sendo administrada durante o estudo. Você irá experimentar as duas apresentações em momentos diferentes, desconhecendo se está na fase ‘medicamento’ ou ‘placebo’, através de sorteio, feito no momento de sua inclusão. Você irá tomar no máximo 4 frascos da substância (2 de medicamento e 2 de placebo). O objetivo deste trabalho é evidenciar a propriedade das substâncias ultradiluídas (medicamentos homeopáticos) despertarem sintomas em experimentadores sem qualquer doença aparente. Você pode sentir algum desconforto utilizando estas substâncias e deve relatá-lo ao seu médico assim que eles surgirem. O acompanhamento será quinzenal durante toda a experimentação. Você pode desistir de participar a qualquer momento deste estudo.

2. OBJETIVOS: Com este protocolo, estamos propondo uma sistemática para a experimentação patogenética homeopática de substâncias medicinais em seres humanos, na forma de doses ultradiluídas (medicamento dinamizado), a fim de aprimorarmos o conhecimento e o método deste tipo de pesquisa homeopática. Além de fundamentar a propriedade das ultradiluições homeopáticas de despertarem sintomas (efeitos primários ou adversos) das mais diversas categorias (mentais, gerais e físicos) em indivíduos saudáveis, sem perturbações pré-existentes.

3. PROCEDIMENTOS: A “Experimentação Patogenética Homeopática em Humanos” será uma **atividade voluntária** junto aos profissionais de saúde da Instituição, da qual poderão participar apenas os indivíduos isentos de doenças crônicas e que não estejam utilizando qualquer medicamento de forma regular nos últimos três meses. O medicamento experimentado apresentará sua natureza e propriedades satisfatoriamente conhecidas e descritas. Um total de 4 frascos (2 de medicamentos e 2 de placebos, com suas identidades escondidas) serão experimentados da seguinte forma: cada experimentador começará com o frasco de nº 1, tomando 2 doses de 5 gotas diárias (manhã e noite), por um período máximo de 7 dias ou até que algum sintoma novo apareça, **quando as doses deverão ser suspensas**. Na ausência do aparecimento de sintomas novos durante esta primeira semana, o experimentador aumentará a posologia para 4 doses de 5 gotas diariamente, por mais sete dias ou até o aparecimento de qualquer manifestação nova, **quando as doses deverão ser suspensas**. Após 21 dias da última dose do primeiro frasco ou do desaparecimento de qualquer sintoma novo que tenha surgido durante a experimentação, cada experimentador passará para o frasco seguinte (nº 2, 3 e 4, sucessivamente), seguindo a mesma forma de ingestão e suspensão das doses anteriormente citadas. Os experimentadores deverão anotar todas as mudanças observadas segundo um modelo específico (instruções em anexo), as quais serão checadas juntamente com o estado de saúde de cada indivíduo por um médico responsável, em visitas quinzenais. A qualquer momento, a experimentação poderá ser suspensa, caso o responsável considere que a substância esteja causando algum prejuízo à saúde do experimentador. As identidades dos frascos e das substâncias experimentadas serão mantidas em sigilo até o final do estudo.

4. DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS: Como objetivo principal deste trabalho, em conformidade com a suscetibilidade individual, poderão surgir sinais e sintomas das mais variadas características (psíquicos, emocionais, gerais e físicos), causando incômodos leves que desaparecerão com a suspensão das doses. Sintomas existentes poderão agravar, sintomas antigos poderão retornar ou sintomas novos poderão surgir, conforme detalhados em instruções específicas que serão entregues aos experimentadores. No caso dos sintomas despertados tornarem-se exageradamente incomodativos, o responsável pelo estudo deverá ser comunicado, para tomar as medidas necessárias (observar ou antidotar o efeito prejudicial).

5. BENEFÍCIOS: Caso ocorra uma semelhança fortuita e casual entre os sintomas do medicamento escolhido e os sintomas do experimentador, o princípio de cura pela similitude será despertado, com melhora de sintomas habituais ou antigos.

6. PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS: Qualquer incômodo secundário à experimentação deverá ser comunicado ao responsável pelo estudo, para que ele possa tomar as medidas necessárias para alívio dos mesmos.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. ACESSO ÀS INFORMAÇÕES: A qualquer tempo, você terá acesso às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados ao estudo, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. PARTICIPAÇÃO/ ENCERRAMENTO: Você é livre para recusar-se a participar ou retirar seu consentimento e interromper a experimentação a qualquer momento. A participação é **voluntária** e a recusa em participar não irá acarretar qualquer influência profissional ou no seu atendimento médico nesta Instituição. Se durante o decorrer deste estudo novos acontecimentos surgirem (positivos ou negativos) e se for necessário reavaliar a sua situação individual ou interromper a sua participação no estudo, o responsável do estudo irá discutir isto exaustivamente. Consultas adicionais com o médico responsável e/ou exames subsidiários de seguimento poderão ser necessários, conforme as mudanças observadas ou o seu estado clínico. Poderá haver circunstâncias em que você será afastado do estudo. Estas incluem piora marcante da sua condição, não adesão ao esquema da medicação em estudo, se o pesquisador considerar que é de seu melhor interesse ou se o estudo for interrompido. Você poderá ser afastado sem a necessidade de seu consentimento.

3. SIGILO: O coordenador do estudo irá tratar sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu prontuário vai permanecer confidencial. O Comitê de Ética envolvido no estudo pode solicitar revisão de seu prontuário, tendo acesso a este; no entanto, ele vai continuar em sigilo, porque apenas um número e iniciais serão usados para identificação. Os nomes dos participantes ou o material que identifique os participantes não serão liberados sem permissão por escrito, exceto se exigidos por lei. Os participantes não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada em seu prontuário e uma será fornecida a você.

4. DISPONIBILIDADE DE ASSISTÊNCIA NA INSTITUIÇÃO: Você terá disponibilidade de assistência no Serviço de XXXXXXX, por eventuais danos à saúde, decorrentes do estudo.

5. INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS À SAÚDE: Não haverá viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes do estudo.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Responsável:

Contato:

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

DECLARAÇÃO DO PACIENTE: Eu tive tempo para ler e pensar sobre a informação contida no formulário de consentimento antes de resolver participar do estudo. O programa proposto foi explicado claramente. Eu concordei voluntariamente em participar desta experimentação patogenética homeopática, com a compreensão de que nem todos os riscos de tal estudo podem ser completamente conhecidos. Compreendo que a recusa em participar deste estudo não irá envolver qualquer sanção e nem perda de benefícios junto à Instituição. Também compreendo que posso retirar meu consentimento e interromper o tratamento a qualquer momento, sem penalidade e sem prejuízo para tratamento futuro ou alternativo nesta Instituição. Se qualquer problema ou questão aparecer durante o estudo em relação aos meus direitos, enquanto

ANEXO II

HISTÓRIA CLÍNICA GERAL e HOMEOPÁTICA

1. Identificação do Experimentador (Código: _____)

Nome completo: _____ Sexo: ____ Idade: _____
 Raça: _____ Estado civil: _____ Profissão: _____ Religião: _____
 Data e Local de Nascimento: _____ Data do Atendimento: _____

2. Queixas ou Sintomas Principais [descreva os ‘sintomas habituais’ (SH) e os ‘sintomas não habituais’ (SNH) que se manifestaram nos últimos 12 meses].

Sintomas Habituais (SH): _____

Sintomas Não Habituais (SNH): _____

3. História dos Sintomas Atuais Modalizados (para cada **sintoma** citado anteriormente, indique a *época de início* (e término), a *frequência* e a *duração*, procurando particularizá-lo(s) segundo as **diversas modalidades** [*intensidade* (leve, moderada, intensa), *localização*, *lateralidade* (D, E, D↔E), *horário* e *época de aparecimento*, *fatores de agravação* ou *melhoria*, *sintomas concomitantes*, *sensações* ou *tipo de dor*, etc.]. Seguir a **Tabela para Modalização dos Sintomas** (Apêndice 1). Repassar todos os sintomas para a **Tabela de Sinais e Sintomas do Experimentador** (Apêndice 2).

4. Revisão de Sistemas ou Aparelhos (ISDA) [todos os sintomas levantados nos próximos tópicos deverão ser **modalizados** (Apêndice 1) e relacionados na tabela final (Apêndice 2)].

▪ **Pele** (aparecimento de erupções cutâneas; mudanças de coloração; alterações de pêlos, cabelos e unhas; caroços ou nódulos; úlceras; prurido; ressecamento ou oleosidade; temperatura; etc.)

▪ **Cabeça** (dores ou sensações; traumatismos cranianos; tontura; vertigem; erupções; etc.)

▪ **Olhos** (acuidade visual; dor, vermelhidão ou prurido; lacrimejamento ou ressecamento; fotofobia; diplopia; alterações do campo visual; visão turva; manchas ou escotomas; glaucoma; catarata; etc.)

- Ouvidos (alterações da audição; dores; ruídos; prurido; erupções; infecções; secreção; etc.)

- Nariz e seios paranasais (dores; epistaxe; resfriados ou gripes de repetição; coriza; obstrução ou prurido nasal; espirros frequentes; sinusite; rinite; erupções; etc.)

- Boca e garganta (dores de dentes, boca ou garganta; rouquidão ou alterações da voz; sangramento gengival; estado dos dentes, da língua e das gengivas; boca seca; feridas ou úlceras; aftas; etc.)

- Pescoço (dores ou torcicolos; gânglios ou caroços; alterações da tireóide; erupções; etc.)

- Mamas (dores; nódulos; inchaço ou desconforto; secreção mamilar; ginecomastia; erupções; etc.)

- Sintomas respiratórios (tosse; expectoração; respiração; hemoptise; dor torácica; falta de ar; chiado ou ronco; asma; bronquite; enfisema; pneumonia; tuberculose; erupções no tórax; etc.)

- Sintomas cardíacos (dor torácica; falta de ar; ortopnéia; edemas; palpitações; sopros; etc.)

- Aparelho digestivo (dores abdominais; dificuldade ou dor à deglutição; queimação epigástrica; náuseas, vômitos, azia ou regurgitação; desejo, aversão ou intolerância alimentar (tipos de alimentos); digestão; hematêmese; hábito intestinal; tipos de fezes; hemorróidas; sangramento retal; eructações ou flatulência; tenesmo; ruídos intestinais; erupções; doenças prévias; hepatite; etc.)

- Sintomas urinários (dor ou ardência ao urinar; aumento ou diminuição da urina; urgência; alterações na cor e odor da urina; hematúria; jato urinário; infecções urinárias; cálculos renais; etc.)

- Problemas genitais masculinos (dores; hérnias; erupções, secreções ou feridas na região; próstata; tumores; DST; preferência, interesse, satisfação e problemas sexuais; etc.)

- Problemas genitais femininos (menarca; menopausa; ciclo e fluxo menstrual; metrorragia; cólica e tensão pré-menstrual; prurido, corrimento, feridas ou nódulos vaginais; DST; gestações, partos e abortos; métodos contraceptivos; preferência, interesse, satisfação e problemas sexuais; etc.)

- Problemas vasculares periféricos (claudicação intermitente; varizes; trombozes; cãibras; edemas; erupções e coloração de extremidades; etc.)

- Sintomas musculoesqueléticos (dores musculares ou articulares; rigidez, edema, calor ou vermelhidão em articulações; lombalgia; gota; 'reumatismo'; etc.)

▪ Sistema nervoso (síncope; desmaio; convulsões; tontura; paralisia; dormência, formigamento, diminuição ou aumento da sensibilidade; movimentos involuntários, tremores; força muscular; etc.)

▪ Problemas hematológicos (anemia; sangramentos fáceis; petéquias ou equimoses; etc.)

▪ Problemas endócrinos (intolerância ao calor ou ao frio; sudorese excessiva; polidipsia, polifagia, poliúria; problemas na tireóide; problemas ovarianos; outras alterações hormonais; etc.)

5. Sintomas Gerais e Constitucionais (febre; apetite e peso; disposição e ânimo; fraqueza ou cansaço; sensações diversas; edemas ou inchaços; predisposições; etc.)

▪ Sono [padrão do sono (perturbado, não reparador, interrompido, superficial, semi-consciente, profundo, prolongado, etc.); características do adormecer e do despertar; tipos de insônia; sonolência ou bocejos diurnos; manifestações durante o sono (apnéia, bruxismo, inquietude, falar, gritar, sobressaltos, sonambulismo, etc.); posição preferida ou impossível para dormir; etc.]

▪ Sonhos (tipos de sonhos repetitivos ou marcantes ao longo da vida)

▪ Desejos, aversões e intolerâncias alimentares (tipos de alimentos ou temperos; temperatura; consistência; etc.)

▪ Sede (quantidade; frequência; temperatura; tipos de líquidos; horários do dia; etc.)

▪ Aspectos da transpiração e demais secreções (local, tipo, cor, odor, temperatura; melhora ou piora os sintomas; etc.)

▪ Relações com o clima e o ambiente (calorento; friorento; melhora ou piora dos sintomas com frio, calor, vento, chuva, umidade, seca, cidade, praia, campo, montanha, etc.)

6. Sintomas Mentais ou Psíquicos (afetuosidade; ansiedade ou agitação; concentração, memória e compreensão; confiança ou segurança íntima; delírios, ilusões ou imaginações; desejos e vontades; emotividade; humor; nervosismo ou irritabilidade; medos, fobias; prazeres, alegrias ou satisfações; preocupações ou tensões; tristezas ou depressão; etc.)

- **História biopatográfica** [descreva as situações estressantes da sua vida que costumam desencadear distúrbios na saúde, sintomas ou doenças (Ex.: ansiedade; ciúme; cólera; decepção ou desapontamento; excitação; humilhação; indignação; mágoa; perda financeira; pesar; susto; etc.)]
-
-

- **Fases da vida** [descreva aspectos importantes da sua vida (nas esferas familiar, escolar, social, emocional e afetiva), dividindo-a em períodos de sete anos (0-7 anos, 7-14 anos, 14-21 anos, etc.)]
-
-

7. Antecedentes Pessoais (doenças desde a infância; traumatismos, cirurgias, internações; medicamentos ou tratamentos utilizados ou em uso; alergias; imunizações; padrão do sono; etc.)

8. Hábitos e Vícios [tabagismo; álcool; drogas ilícitas; atividade física regular; alimentação (tipo, quantidade, desejos e aversões alimentares); uso de preservativos nas relações sexuais; etc.]

9. Antecedentes Familiares (estado de saúde, doenças e causa de morte de familiares; etc.)

10. História Pessoal, Familiar, Social e Profissional (problemas ou preocupações pessoais, familiares, sociais, financeiras, profissionais, etc.)

11. Outras Observações: _____

Apêndice 1 – Interrogatório de Modalização dos Sintomas

Tabela 1. Interrogatório de Modalização dos Sintomas (agravação e/ou melhoria)

<p>1. Horários e Frequência.</p> <p>2. Clima: ar livre, quente, úmido, sol, tormentas, calor da cama, etc.</p> <p>3. Movimento: caminhar (lento, rápido, ao ar livre, etc.); subir, descer, etc.; viajar, bailar, mexer-se, fechar os olhos; exercícios físicos, repouso, etc.</p> <p>4. Ocupações: trabalho físico ou mental; pensamentos, ler, escrever ou calcular; tocar piano, costurar, etc.; emprego sedentário, etc.</p> <p>5. Posição: sentado, parado, deitado, agachado, ao levantar-se, ao dobrar-se, etc.</p> <p>6. Lugar: em sua casa, numa habitação, na cama, etc.; na escuridão, na multidão, etc.</p> <p>7. Os outros: sozinho ou em companhia; conversando, falando, se o interrompem, etc.; ao ser tocado, por más notícias, etc.</p> <p>8. Causa: sem causa ou por trivialidades; coisas horríveis, cenas marcantes, sonhos espantosos, etc.; por música, ruídos, etc.</p> <p>9. Emoções: cólera, mágoa, pranto, depressão, lamentos, mortificação, reprovações, sustos, excitação, etc.</p> <p>10. Funções: comer, desjejum, almoço ou jantar; bebendo vinho, álcool, café, cerveja, bebidas frias ou quentes, etc.; ao evacuar, urinar, transpirar, etc.; pelo coito, menstruação, gravidez, amamentar, menopausa, etc.; ao dormir, despertar, etc.</p>
--

ANEXO III

EXAME CLÍNICO GERAL E HOMEOPÁTICO

1. Estado Geral (aspecto geral; estado nutricional; nível de consciência, atenção, orientação, memória; peso; altura; IMC; frequência respiratória; padrão respiratório; pulsos; frequência cardíaca; pressão arterial; temperatura; palidez de mucosas; icterícia, cianose; hidratação)

2. Exames Setoriais (inspeção inicial para identificar alterações de pele, circulação superficial, deformidades e tumorações)

▪ **Cabeça** (presença de alterações em crânio, couro cabeludo, cabelo e face; exame da boca, nariz e orelhas)

▪ **Pescoço** (palpação da tireóide, dos pulsos carotídeos, de gânglios cervicais anteriores e posteriores, supraclaviculares e axilares; estase jugular e batimentos venosos)

▪ **Membros superiores** (avaliação da força muscular; inspeção cuidadosa de mãos, dedos e unhas; palpação de pulsos braquiais, radiais e ulnares)

▪ **Pulmões** (expansibilidade; percussão; auscultas da voz, do murmúrio vesicular e de sons adventícios)

▪ **Coração** (palpação de frêmitos e *ictus cordis*; ausculta cardíaca nos diversos focos)

▪ **Abdome** [percussão e palpação do fígado e baço; percussão e palpação (superficial e profunda) de todo o abdome; ausculta de sons hidroaéreos; palpação de gânglios inguinais]

▪ **Membros inferiores** (força muscular; edemas; palpação de pulsos periféricos femorais, poplíteos, tibiais posteriores e pediosos; varizes; exame das unhas, dedos, espaços interdigitais)

3. Outras Observações:

ANEXO IV**EXAMES COMPLEMENTARES DE ROTINA**

Serão solicitados os seguintes exames de rotina para avaliação dos candidatos a experimentador para avaliar a condição de ‘indivíduo aparentemente saudável’ e levantar parâmetros de normalidade para comparação em possíveis alterações durante a experimentação:

- Hemograma completo com plaquetas
- Glicemia de jejum
- Velocidade de hemossedimentação (VHS)
- Colesterol total e frações (LDL, HDL); Triglicérides
- Enzimas hepáticas (TGO, TGP, Gama GT)
- Fosfatase alcalínica e amilase pancreática
- Uréia e creatinina
- Urina tipo 1
- Complemento (total e frações), FAN
- TSH e T4 livre
- Imunoglobulinas totais (IgA, IgE, IgG e IgM)
- Imunidade celular (CD4/CD8; Linfócitos T e B)
- Eletrocardiograma
- Ultra-sonografia abdominal
- Ultra-sonografia pélvica (somente para mulheres)
- Ácido úrico (somente para homens)

Além destes, conforme a história e o exame clínico do experimentador ou a substância experimentada, outros exames complementares poderão ser solicitados pelo ‘Diretor Clínico’ ou pelo ‘Coordenador Geral da Experimentação’.

ANEXO V

DINÂMICA DA EXPERIMENTAÇÃO

Satisfeitas as condições iniciais do protocolo, a experimentação propriamente dita ocorrerá segundo as seguintes etapas:

- 1) Distribuição dos experimentadores pelos ‘Diretores Clínicos’, que juntos discutirão o “Diário de Experimentação” (Anexo VI), sua dinâmica de registro e a necessidade de mantê-lo sempre à mão. O período prévio de auto-observação facilitará em muito esta etapa.
- 2) Distribuição aos experimentadores de um frasco numerado por vez, de forma sequencial (1, 2, 3 e 4), segundo as orientações deste protocolo, que deverá estar guardado em caixa sem cheiro, mantido distante de tudo que possa vir a exercer alguma influência, como campos eletromagnéticos, perfumes, outros medicamentos alopáticos ou homeopáticos, etc.
- 3) Uma vez determinado o frasco a ser utilizado, pingar 5 (cinco) gotas diariamente sobre a língua, duas vezes ao dia, respeitados os intervalos de 30 minutos antes e depois das alimentações, nem haver fumado.
- 4) Caso não ocorra aparecimento de sintomas patogenéticos em 7 dias, aumentar o número de tomadas para 4 vezes ao dia do 8º ao 14º dia ou até o surgimento de sintomas. Caso não apareçam sintomas, interromper no 14º dia.
- 5) Caso não apareçam sintomas, esperar mais 21 dias até recomeçar o frasco seguinte.
- 6) Ao aparecerem sintomas, interromper o uso de qualquer frasco, registrar os sintomas e discuti-los com o ‘Diretor Clínico’ após o registro. Desaparecido(s) o(s) sintoma(s), esperar mais 21 dias para reiniciar com o frasco seguinte.
- 7) Caso haja dúvida da natureza dos sintomas surgidos (se está relacionada à substância ingerida ou a outros fatores), persistir, enquanto continuar esta dúvida, por mais 24 horas nas doses estipuladas.
- 8) As mulheres evitarão iniciar qualquer frasco imediatamente antes e durante menstruação. Iniciarão no primeiro dia após o término da menstruação.
- 9) Repetir a mesma rotina até o último frasco ou conforme.

A experimentação poderá ser interrompida a critério do ‘Diretor Clínico’ e do ‘Coordenador Geral da Experimentação’, quando a decisão for de afastar um dos experimentadores. A experimentação poderá ser interrompida pelo experimentador quando este o desejar. Tal decisão deverá ser comunicada ao ‘Diretor Clínico’, que comunicará o fato ao ‘Coordenador Geral da Experimentação’ e este ao ‘Comitê de Ética em Pesquisa’ da Instituição.

ANEXO VI

DIÁRIO DE EXPERIMENTAÇÃO

Cada experimentador deverá carregar consigo o “Diário de Experimentação”, a fim de anotar cada sintoma que vier a se manifestar, indicando com precisão a hora, o lugar, a modalidade, a sucessão, etc.

A – Identificação

Identificação do experimentador conforme o seu código na Ficha Clínica.

B – Registro Geral

Durante os diversos frascos experimentados, o experimentador terá que escrever com letra bem legível:

- **Número do frasco.**
- **Dia, mês, ano e condições atmosféricas** do início da experimentação de cada frasco.
- Mencione em **números ordinais** cada um dos **dias de experimentação** (**1º dia, 2º dia, 3º dia, 4º dia, etc.**), considerando o 1º dia aquele em que se iniciou a ingestão da substância (para cada frasco) e, a partir daí, numerando sequencialmente.
- Identifique **cada dia e horário em que as doses das substâncias foram ingeridas.**
- As mulheres deverão sempre identificar **os dias da menstruação.**
- Quaisquer **mudanças bruscas** nos aspectos ambientais ou climáticos, alimentares, familiares, profissionais, psíquico-emocionais (estresse, brigas, provas, preocupações excessivas, etc.), etc., que possam criar uma interferência ou dúvida na observação das manifestações patogenéticas, deverão ser anotadas no diário.

C - Registro dos Sintomas (por ordem)

- Os sintomas devem ser escritos em **linguagem simples e natural**, evitando-se linguagem técnica ou rebuscada. Os termos podem ser objetivos ou subjetivos, no sentido de que os experimentadores devem se expressar de forma espontânea, sem especulações ou abstrações, com linguagem descritiva corrente, usando de analogias e evitando interpretações e afirmações infundadas.
- Definir um sintoma com um termo médico pode mudar a realidade. Este fato não é para decodificar a terminologia médica, mas para podermos estar seguros da realidade sintomática expressa pela reação dinâmica individual em sua totalidade.
- Anotar sempre **a data e a hora de surgimento de cada sintoma**; as condições atmosféricas; os estados psíquico, emocional, geral e físico.
- Identifique sempre **a duração de cada sintoma**: considerando horário e dia em que iniciou e terminou cada manifestação.
- Identifique a **intensidade de cada sintoma** em **leve, moderado e intenso** (vide “Ficha de Notificação dos Efeitos Patogenéticos” - Anexo VII).
- Anotar sempre os sintomas pela **ordem de aparecimento.**

D – Classificação dos Sintomas

Cada sintoma deve ser classificado segundo as definições abaixo:

- Sintomas Novos (SN)
- Sintomas Habituais Modificados (SHM): ‘agravação’ ou ‘desaparecimento’ do sintoma habitual.
- Sintomas Habituais Não Modificados (SHNM)

- Sintomas Pouco Habituais Modificados (SPHM): ‘agravação’ (ou ‘desaparecimento’, que só poderá ser confirmado num tempo maior de observação) do sintoma habitual.
- Sintomas Pouco Habituais Não Modificados (SPHNM)
- Desaparecimento de Sintomas Habituais (DSH)
- Retorno de Sintomas Antigos (RSA)

E – Modalização dos Sintomas

Cada sintoma deverá ser descrito de acordo ao interrogatório de modalização dos sintomas abaixo:

Tabela 1. Interrogatório de Modalização dos Sintomas (agravação e/ou melhoria)

<p>1. Horários e Frequência.</p> <p>2. Clima: ar livre, quente, úmido, sol, tormentas, calor da cama, etc.</p> <p>3. Movimento: caminhar (lento, rápido, ao ar livre, etc.); subir, descer, etc.; viajar, bailar, mexer-se, fechar os olhos; exercícios físicos, repouso, etc.</p> <p>4. Ocupações: trabalho físico ou mental; pensamentos, ler, escrever ou calcular; tocar piano, costurar, etc.; emprego sedentário, etc.</p> <p>5. Posição: sentado, parado, deitado, agachado, ao levantar-se, ao dobrar-se, etc.</p> <p>6. Lugar: em sua casa, numa habitação, na cama, etc.; na escuridão, na multidão, etc.</p> <p>7. Os outros: sozinho ou em companhia; conversando, falando, se o interrompem, etc.; ao ser tocado, por más notícias, etc.</p> <p>8. Causa: sem causa ou por trivialidades; coisas horríveis, cenas marcantes, sonhos espantosos, etc.; por música, ruídos, etc.</p> <p>9. Emoções: cólera, mágoa, pranto, depressão, lamentos, mortificação, reprovações, sustos, excitação, etc.</p> <p>10. Funções: comer, desjejum, almoço ou jantar; bebendo vinho, álcool, café, cerveja, bebidas frias ou quentes, etc.; ao evacuar, urinar, transpirar, etc.; pelo coito, menstruação, gravidez, amamentar, menopausa, etc.; ao dormir, despertar, etc.</p>
--

F - Ficha de Notificação dos Efeitos Patogenéticos (Anexo VII)

Todos os sintomas anotados no diário deverão ser transcritos, após apresentação ao ‘Diretor Clínico’, na “Ficha de Notificação dos Efeitos Patogenéticos” (Anexo VII).

ANEXO VII

FICHA DE NOTIFICAÇÃO DOS EFEITOS PATOGENÉTICOS

- **Identificação do experimentador:** _____ **Nº do frasco:** _____
- **Data de aparecimento do sintoma:** _____ **Duração do sintoma:** _____
- **Classificação do sintoma:** _____
- **Descrição do sintoma:** _____

Presença dos critérios	Critérios de atribuição causal para os efeitos patogenéticos	Escores
	Confrontação do sintoma patogenético com sintoma semelhante produzido pelo placebo	
	Intensidade do sintoma	
	Duração do sintoma	
	Ocorrência do sintoma pouco tempo após a ingestão da substância dinamizada (associação temporal)	
	Convicção íntima do experimentador de que o sintoma foi causado pela substância experimentada	
	Peculiaridade ou originalidade do sintoma (idiosincrasias)	
	Associação de modalidades ou concomitantes ao sintoma comum (sintomas modalizados ou individualizados)	
	Incidência do sintoma em mais de um voluntário	
	Citação do sintoma em outras experimentações	
	Desaparecimento de sintomas habituais durante a experimentação (sintomas curados)	
	Verificação de prováveis alterações fisiológicas (alteração em exames subsidiários)	
Total:	Número de Critérios ----- Pontuação Total	Total:

Classificação segundo o número de critérios de atribuição causal

Grau 0: Não relacionado	Não mencionados.
Grau 1: Possivelmente relacionado	Pelo menos um definido.
Grau 2: Provavelmente relacionado	2-4 critérios definidos.
Grau 3: Relacionado	Mais de 4 critérios definidos.

Classificação de validade dos efeitos patogenéticos semelhantes despertados pelas substâncias ativa e placebo

Grau 0: Não relacionado	Sintoma comum (não modalizado) observado quando a experimentação da substância placebo antecedeu a substância ativa.
-------------------------	--

Grau 1: Possivelmente relacionado	Sintoma comum (não modalizado) observado quando a experimentação da substância ativa antecedeu a substância placebo.
Grau 2: Provavelmente relacionado	Sintoma idiossincrásico ou modalizado observado quando a experimentação da substância ativa antecedeu a substância placebo.
Grau 3: Relacionado	Sintoma idiossincrásico ou modalizado observado quando a experimentação da substância ativa antecedeu a substância placebo em 2 frascos na mesma experimentação.

Classificação quanto à intensidade dos efeitos patogénicos

Grau 1: Leve	Sinal, sintoma ou evento perceptível, mas facilmente tolerado.
Grau 2: Moderado	Desconforto suficiente para provocar interferência nas atividades habituais, que obriga a suspensão imediata da ingestão das doses e pode merecer intervenção caso o desconforto demore a cessar.
Grau 3: Intenso	Provoca limitação, com incapacidade de realizar atividades habituais, ou interfere significativamente no estado clínico, podendo estar relacionado ao excesso de doses ou à idiossincrasia individual, que obriga a suspensão imediata da ingestão das doses e pode merecer intervenção caso o desconforto demore a cessar.

Classificação quanto à duração e à frequência dos efeitos patogénicos

Grau 1: Leve	Sintoma com duração inferior a uma hora <u>e</u> com um único episódio durante o período de experimentação do frasco.
Grau 2: Moderado	Sintoma com duração superior a uma hora <u>ou</u> com mais de um episódio durante o período de experimentação do frasco.
Grau 3: Intenso	Sintoma com duração superior a uma hora <u>e</u> com mais de um episódio durante o período de experimentação do frasco.

Classificação quanto à associação temporal e convicção íntima do experimentador

Grau 0: Não relacionado	Sem associação temporal <u>ou</u> a causa do evento foi identificada <u>ou</u> a substância não pode estar implicada com base na convicção íntima do experimentador.
Grau 1: Possivelmente relacionado	Associação temporal <u>ou</u> convicção íntima do experimentador estabelecida; no entanto, outras etiologias são possíveis.
Grau 2: Provavelmente relacionado	Associação temporal <u>e</u> convicção íntima do experimentador estabelecida; no entanto, outras etiologias são possíveis.
Grau 3: Relacionado	Associação temporal <u>e</u> convicção íntima do experimentador estabelecida; o caso não é explicado por outras etiologias.

Classificação quanto a originalidade ou modalização dos efeitos patogénicos

Grau 1: Leve	Sintoma com manifestação original <u>ou</u> uma modalização de sintoma comum.
Grau 2: Moderado	Sintoma com manifestação original <u>e</u> uma modalização sintomática.
Grau 3: Intenso	Sintoma com mais de uma modalização sintomática.

Classificação quanto à reprodutibilidade dos efeitos patogénicos

