

USO DE BIOTERÁPICOS NA INFECÇÃO EXPERIMENTAL POR *Trypanosoma cruzi*: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

USE OF BIOTHERAPICS IN EXPERIMENTAL INFECTION BY *Trypanosoma cruzi*:
LITERATURE REVIEW

FRANCIELE KARINA DA VEIGA¹, FABIANA NABARRO FERRAZ², DENISE LESSA ALEIXO^{3*},
SILVANA MARQUES DE ARAÚJO⁴

1. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biociências Aplicada a Farmácia - Universidade Estadual de Maringá / Setor de Parasitologia Básica; 2. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Universidade Estadual de Maringá / Setor de Parasitologia Básica; 3. Pós-Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Universidade Estadual de Maringá / Setor de Parasitologia Básica; 4. Doutora pela Universidade Federal de Minas Gerais, Docente da disciplina de Parasitologia da Universidade Estadual de Maringá / Setor de Parasitologia Básica.

* Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Ciências Básicas da Saúde / Setor de Parasitologia Básica. Av. Colombo, 5790, Jd. Universitário, Bloco I90, Sala 11. CEP 87020-900. Maringá, Paraná, Brasil. deniseparasito@gmail.com

Recebido em 16/04/2014. Aceito para publicação em 08/05/2014

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo avaliar o uso de bioterápicos na infecção experimental murina por *Trypanosoma cruzi*, pela análise da metodologia utilizada e resultados alcançados nas publicações selecionadas. Foram utilizadas para pesquisa as bases de dados: PubMed, LILACS, Latindex e HomeoIndex, com as palavras chaves (português e inglês): bioterápico, *Trypanosoma cruzi*, homeopatia e modelo animal. Os critérios de inclusão foram publicações com bioterápicos no tratamento da infecção experimental murina por *T. cruzi*, publicados Janeiro/2000 a Abril/2014. A análise da descrição da metodologia utilizada nas publicações foi realizada com base no protocolo "Reporting experiments in homeopathic basic research – A detailed guideline for authors. Foi encontrado nas bases científicas selecionadas um total de 28 publicações abordando o tema proposto. Após avaliação dos critérios de inclusão, 13 publicações (5 artigos completos e 8 resumos) foram utilizadas e 15 publicações foram excluídas. A análise das publicações demonstrou que, apesar das limitações encontradas (pequeno número de artigos originais sobre o assunto e a maioria dos trabalhos pertencerem a um único grupo), houve uma evolução na descrição metodológica dos estudos nos últimos anos, além de resultados parasitológicos, clínicos e imunológicos positivos que demonstram os efeitos destes medicamentos ultradiluídos na infecção experimental murina por *T. cruzi*.

PALAVRAS-CHAVE: Bioterápico, homeopatia, *Trypanosoma cruzi*, modelo animal.

1. INTODUÇÃO

A doença de Chagas, descrita em 1909 por Carlos Chagas, tem como agente etiológico o protozoário flagelado

ABSTRACT

This study aimed to evaluate use of bioterapics in murine experimental infection by *Trypanosoma cruzi*, by analysis of methodology used and results achieved in selected publications. Were used to search databases: PubMed, LILACS, Latindex and HomeoIndex with key words (Portuguese and English): bioterapic/biotherapy, *Trypanosoma cruzi*, homeopathy and animal model. The inclusion criteria were publications with bioterapics in treatment of murine experimental infection by *T. cruzi*, published January/2000 to April/2014. The description of the methodology used in the publications was performed based in protocol "Reporting experiments in homeopathic basic research – A detailed guideline for authors. We found in selected scientific basis a total of 28 publications addressing the theme. After review of the inclusion criteria, 13 publications (5 original papers and 8 abstracts) were used and 15 publications were excluded. The analysis of publications demonstrated that, despite limitations found (small number of original articles about subject and most of works belong to a single group), there was an evolution in methodological description of studies in recent years, in addition of results parasitological, clinical and immunological demonstrating positive effects of these medications highly diluted in murine experimental infection by *T. cruzi*.

KEYWORDS: Biotherapic, homeopathy, *Trypanosoma cruzi*, animal model.

*Trypanosoma cruzi*¹. A distribuição da doença de Chagas em humanos ocorre do sul dos Estados Unidos ao sul da Argentina. Atualmente estimativas informam que apro-

ximadamente 8 a 10 milhões de pessoas encontram-se infectadas no mundo².

Para o tratamento da doença de Chagas, no Brasil, apenas o benznidazol está disponível. Esta droga possui uma eficácia de aproximadamente 80% na fase aguda da doença, mas na fase crônica sua eficiência é muito baixa, além de desencadear diversos efeitos colaterais importantes^{3,4}. A maior parte da população infectada está atualmente na fase crônica, e a busca de um medicamento mais eficaz, que abranja todas as fases da doença e com efeitos colaterais menos significativos é atualmente um dos principais objetivos dos pesquisadores^{5,6,7,8,9}.

A homeopatia é uma forma alternativa de tratamento, atualmente muito estudada por diversos pesquisadores^{5,6,7,8,9}. Dentre os medicamentos homeopáticos, existem os bioterápicos, que seguem os princípios da isopatia, ou seja, utiliza o agente causador da doença ou desequilíbrio para promover a cura¹⁰.

Vários modelos experimentais e metodologias modernas vêm sendo utilizadas para a comprovação da eficácia dos bioterápicos^{5,6,7,8,9}. O modelo experimental mais estudado é o da infecção murina por *T. cruzi*^{11,12}, sendo o mais utilizado para ajudar a elucidar a ação e os efeitos destes medicamentos^{5,6,7,8,9}.

O objetivo desta revisão bibliográfica foi avaliar o uso de bioterápicos na infecção experimental murina por *T. cruzi*, pela análise da metodologia utilizada e resultados alcançados em cada publicação selecionada.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento de trabalhos nas bases científicas: PubMed, LILACS, Latindex e HomeoIndex (revistas de homeopatia indexadas), usando as seguintes palavras chaves: bioterápico e *Trypanosoma cruzi*; homeopatia e *Trypanosoma cruzi*; bioterápico e modelo animal; homeopatia e modelo animal; homeopatia e bioterápico, e os termos em inglês correspondentes a estas palavras (biotherapeutic/biotherapy, homeopathy e animal model) utilizando a mesma associação descrita acima.

Os critérios para inclusão dos trabalhos no estudo foram o uso de bioterápicos como tratamento na infecção experimental murina por *T. cruzi* e publicados no período de Janeiro/2000 a Abril/2014. Portanto, foram excluídas todas as publicações que não atenderam a estes critérios.

Para cada trabalho selecionado, foram extraídas as seguintes variáveis: tipo de bioterápico (preparado com tripomastigotas sanguíneos ou de cultura) e dinamização; farmacotécnica utilizada para preparação do bioterápico; linhagem e idade dos camundongos; desenho experimental (estudo cego, controlado, randomizado, com repetição); controle de tratamento; análise estatística; tipo de parâmetros avaliados (parasitológicos, imu-

nológicos, clínicos, hematológicos...); o (s) esquema(s) de tratamento realizado (s) e resultados obtidos.

A análise da descrição da metodologia utilizada nas publicações foi realizada com base no protocolo apresentados no trabalho “*Reporting experiments in homeopathic basic research (REHBar) – A detailed guideline for authors*”¹³.

3. DISCUSSÃO

Foi encontrado nas bases científicas selecionadas um total de 28 publicações abordando o tema proposto. Após avaliação dos critérios de inclusão, 13 publicações (5 artigos completos e 8 resumos) foram utilizadas e 15 publicações foram excluídas, devido ao ano de publicação 1981 a 1994 e por serem resumos com assuntos de artigos originais já publicados. Os trabalhos analisados estão resumidos na Tabela 1 (anexo).

Atualmente, o uso de medicamentos ultradiluídos (homeopáticos e bioterápicos) cresce à medida que os medicamentos convencionais não conseguem os efeitos esperados ou produzem efeitos colaterais que afetam a adesão ao tratamento¹⁴. Embora inúmeros estudos sejam realizados na tentativa de elucidar o mecanismo e a eficácia destes medicamentos, sua utilização ainda é muito discutida em virtude das falhas metodológicas observadas em alguns estudos^{15,16,17,18}.

Sabe-se que o reconhecimento da homeopatia depende da credibilidade dos grupos de pesquisa, que pode ser alcançada com a utilização de experimentos envolvendo alto rigor metodológico. Autores afirmam que uma das formas de validar os experimentos com estes medicamentos é a realização de estudos controlados, cegos, randomizados e em duplicata, com número apropriado de animais por grupo, avaliação de marcadores biológicos e métodos estatísticos adequados para análise de resultados^{13,19}.

Os trabalhos científicos selecionados nesta revisão bibliográfica estudaram bioterápicos *T. cruzi* nas dinamizações 7dH^{7,20}, 12dH⁶, 15dH²¹, 16dH²¹, 17dH^{8,9,21,22,23,24,25}, 30dH⁵ e 200dH^{26,27}. A maioria (92%) dos medicamentos foi preparada com tripomastigotas sanguíneos, cepa Y-*T. cruzi*^{6,7,8,9,20,21,22,23,24,25,26,27} e de acordo com a Farmacopéia Homeopática Brasileira (85%)^{7,8,9,20,21,22,23,24,25,26,27}.

Para avaliação do efeito dos bioterápicos, a linhagem de camundongos *Swiss* (92%)^{5,7,8,9,20,21,22,23,24,25,26,27}, com 28 dias de idade^{7,8,9,20,21,22,23,24,25,26,27}, foi a mais utilizada. A maioria dos estudos (85%) realizou experimento cego, controlado e randomizado^{7,8,9,20,21,22,23,24,25,26,27}, mas somente duas publicações descreveram a realização de repetição do experimento^{7,8}. Todos os estudos apresentaram em seus experimentos grupo controle, na qual a solução hidroalcoólica a 7% (insumo inerte do medicamento) foi a mais utilizada (62%) para o tratamento deste grupo^{8,9,22,23,24,25,26,27}.

A análise estatística foi realizada pela maioria das publicações avaliadas. O tipo de teste estatístico mais utilizado foi Kruskal-Wallis e ANOVA (62%)^{6,7,8,20,21,22,25,26} e quatro publicações não mencionaram o tipo de teste estatístico realizado^{5,23,24,27}.

Os parâmetros parasitológicos foram os mais avaliados (77%)^{5,6,7,8,9,20,21,24,26,27} e os esquemas de tratamento realizados foram diferentes na maioria dos trabalhos analisados (antes e após a infecção), sendo os medicamentos administrados por gavagem diretamente no estômago do animal^{8,9,22}, diretamente na cavidade oral do animal^{5,6} ou diluído em água oferecido *ad libitum* em bebedouro aos animais^{8,20,21,26,27}.

Os resultados dos parâmetros parasitológicos obtidos na utilização de bioterápico na infecção experimental murina por *T. cruzi* demonstraram: diminuição da mortalidade e aumento de sobrevivência dos animais tratados^{5,6,7,8,20,21}; diminuição da parasitemia^{6,7,8,9,20,26}; aumento do pico de parasitemia^{7,8,24}; aumento do período pré-patente (PPP)^{7,8}; diminuição do período patente (PP)^{6,7,8,20} e da parasitemia total^{7,8,9} e melhora clínica dos camundongos tratados em relação ao grupo controle^{8,20,21}. Ainda, foi observado em algumas publicações o aumento da imunidade dos animais tratados com elevação de anticorpos IgG^{5,6}, aumento de células em apoptose²³ e diminuição do parasitismo tecidual²², sendo que, a idade dos camundongos e a frequência de administração do medicamento foram parâmetros que influenciaram o efeito dos bioterápicos estudados. Em sete publicações^{5,6,7,8,21,24,25} alguns esquemas de tratamento avaliados não demonstraram diferenças significativas entre os grupos tratados e controle nos parâmetros analisados.

A maioria dos trabalhos analisados (62%)^{20,21,22,23,24,25,26,27} foram resumos publicados em revistas científicas, por esse motivo foi difícil avaliar a precisão metodológica destes estudos, visto que os resumos possuem um número limitado de palavras. Por este motivo, grande parte das publicações avaliadas não contemplou todas as variáveis sugeridas como critérios importantes para pesquisa experimental envolvendo medicamentos ultradiluídos¹³. Mas foi possível observar uma evolução na descrição metodológica dos estudos sobre bioterápicos nos últimos anos, principalmente quando comparamos cronologicamente os artigos originais publicados.

Com os dados levantados neste estudo, observou-se que a dinamização do bioterápico utilizado, o esquema de tratamento, a forma de administração e até mesmo a farmacotécnica utilizada para a produção destes medicamentos ainda precisam ser melhor discutidos e padronizados. Se por um lado a farmacologia clássica trabalha com doses e concentrações pré-estabelecidas, agindo em receptores específicos, os medicamentos homeopáticos agem promovendo a homeostase orgânica, não importando a quantidade de medicamento que cada organismo

ingere diariamente, mas sim a quantidade de estímulos que este recebe^{8,28,29}. Portanto, a utilização destes medicamentos deve ser tratada de forma peculiar, assim como o seu efeito, que visa tratar o indivíduo como um todo, buscando a homeostase do organismo.

Ao mesmo tempo em que a excelência na descrição metodológica e na padronização da utilização dos bioterápicos ainda é incipiente, os resultados positivos observados na utilização destes medicamentos na infecção experimental murina por *T. cruzi* são visíveis. Autores mostram que na infecção por *T. cruzi*, as alterações no curso da infecção murina podem estar relacionadas a uma tentativa de restabelecer o equilíbrio parasito-hospedeiro^{7,8}.

Durante a realização desta revisão bibliográfica verificou-se limitações, como o pequeno número de artigos originais publicados sobre o assunto, além de aproximadamente 85% das publicações analisadas pertencerem ao mesmo grupo de pesquisadores^{7,8,9,20,21,22,23,24,25,26,27}, evidenciando o número reduzido de estudos envolvendo a utilização de bioterápicos na infecção experimental murina por *T. cruzi*.

4. CONCLUSÃO

Esta é a primeira revisão bibliográfica, que se têm conhecimento, que aborda a utilização de bioterápicos na infecção experimental murina por *T. cruzi*.

A análise das publicações demonstrou que, apesar das limitações encontradas (pequeno número de artigos originais sobre o assunto e a maioria dos trabalhos pertencerem a um único grupo), houve uma evolução na descrição metodológica dos estudos nos últimos anos, além de resultados parasitológicos, clínicos e imunológicos positivos que demonstram os efeitos destes medicamentos ultradiluídos na infecção experimental murina por *T. cruzi*.

REFERÊNCIAS

- [1] Neves DP. Parasitologia Humana. 12ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu. 2011.
- [2] World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis). Media centre, Fact Sheet. 2003; 340. [Acesso em: 7 abr. 2014]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/index.html>.
- [3] Castro S. The challenge of Chagas disease chemotherapy: An update on drugs assayed against *Trypanosoma cruzi*. Acta Trop. 1993; 53(2):83-98.
- [4] Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe City (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. Rev Soc Bras Med Trop 2007; 40(1):1-10.

- [5] Queiroz AO, Xaver SCC, Faria KG, Bernardo RR, Leitão TCA. Avaliação do bioterápico *Trypanosoma cruzi* 30 DH: Um Estudo *In Vivo*. *Cultura Homeopática* 2006; 17:9-13.
- [6] Almeida RL, Campos COM, Herrera HM, Bonamin LV, Fonseca AH. Effects of homeopathy in mice experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. *Homeopathy* 2008; 97 (2):65-9.
- [7] Ferraz FN, Simoni GK, do Nascimento A, de Melo CS, Aleixo DL, Gomes ML, et al. Different forms of administration of biotherapy 7dH in mice experimentally infected by *Trypanosoma cruzi* produce different effects. *Homeopathy*. 2011; 100(4):237-43.
- [8] Aleixo DL, Ferraz FN, Ferreira EC, de Lana M, Gomes ML, de Abreu Filho BA, et al. Highly diluted medication reduces parasitemia and improves experimental infection evolution by *Trypanosoma cruzi*. *BMC Res Notes*. 2012; 5: 352.
- [9] Falkowski GJS, Aleixo DL, Moreira NM, Veiga FK, Araújo SM, Tiyo. Medicamento altamente diluído reduz temporariamente parasitemia de camundongos infectados pelo *Trypanosoma cruzi*. *UNINGÁ Review*. 2012; 12(1):86-95.
- [10] Farmacopéia Homeopática Brasileira, 3ªed, 2011. Available from: http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/conteudo/3_a_edicao.pdf.
- [11] Araújo-Jorge TC. Modelos experimentais para o estudo in vivo da doença de Chagas: Camundongo, In: Araújo-Jorge TC, Castro SL: Doença de Chagas- Manual de experimentação animal. Fiocruz. 2000.
- [12] Chorilli M, Michelin DC, Salgado HRN. Animais de laboratório: O camundongo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2007; 28(1):11-23.
- [13] Stock-Schröer B, Albrecht H, Betti L, Endler PC, Linde K, Lüdtke R, et al. Reporting experiments in homeopathic basic research (REHBaR) – A detailed guideline for authors. *Homeopathy*. 2009; 98(4):287-98.
- [14] Teixeira MZ. Pesquisa básica em homeopatia: revisão bibliográfica. *Revista de Homeopatia*. 2001; 66(2):5-26.
- [15] Bonamin LV. A homeopatia sob a ótica dos novos paradigmas de ciência: Revisão bibliográfica. *Revista de Homeopatia*. 2001; 66(1):27-32.
- [16] Walach H, Jonas WB, Ives J, van Wijk R, Weingärtner O. Research on homeopathy: state of the art. *J Altern Complement Med*. 2005; 11(5):813–29.
- [17] Khuda-Bukhsh AR. Laboratory research in homeopathy: pro. *Integr Cancer Ther*. 2006; 5(4):320-32.
- [18] Ennis M. Basophil models of homeopathy: a skeptical view. *Homeopathy* 2010; 99 (1):51-56.
- [19] Bonamin LV, Endler PC. Animal model of studying homeopathy and high dilutions. *Homeopathy*. 2010; 99(1):37-50.
- [20] Ferraz FN, Gonçalves VA, Aleixo DL, Mizutani AS, Araújo SM. Effect of biotherapy *T.cruzi* 7x in several therapeutic schemes on experimental infection by *Trypanosoma cruzi*. *Int J High Dilution Res*. 2011; 10(36):125-7.
- [21] Ferraz FN, Gonçalves VA, Aleixo DL, Mizutani AS, Araújo SM. Evaluation of biotherapies *T.cruzi* 15x, 16x, 17x and “potency chords” in experimental infection by *Trypanosoma cruzi*. *Int J High Dilution Res*. 2011; 10(36):130-3.
- [22] Sandri PF, Falkowski GJS, Nascimento Júnior AD, Spack M, Moreira NM, Toledo MJO, et al. Biotherapeutic of *Trypanosoma cruzi* 17x controlled histopathological alterations in mice infected by this protozoon. *Int J High Dilution Res*. 2011; 10(36):110-4.
- [23] Sandri PF, Falkowski GJS, Hernandez L, Dalálio MMO, Aleixo DL, Gomes ML et al. Biotherapeutic of *Trypanosoma cruzi* 17d increases apoptosis in experimentally infected mice. *Int J High Dilution Res* 2011; 10(36):119-24.
- [24] Gabriel M, Sandri PF, Moreira NM, Nascimento Júnior AD, Spack M, Araújo SM. Bioterápico de *Trypanosoma cruzi* 17dH: efeito versus idade, *Revista de Homeopatia* 2011; 74(3):120.
- [25] Araújo SM, Sandri PF, Falkowski GJS, Nascimento Júnior AD, Spack M. Aspectos clínicos de camundongos tratados com bioterápico 17 d de *Trypanosoma cruzi*. *Revista de Homeopatia* 2011; 74(3):90.
- [26] Aleixo DL, Braga CF, Moreira NM, Massini PF, Brustolin CF, Ferraz FN, et al. Influence of age and ways of treatment in the parasitemia in mice infected with *Trypanosoma cruzi* treated with high potency biotherapy. *Int J High Dilution Res* 2011; 10(36):138-41.
- [27] Aleixo DL, Veiga FK, Ciupa L, Portocarrero AR, Sandri PF, Ferraz FN, et al. Highly diluted medication modifies parasitological, immunological and histopathological parameters of *Trypanosoma cruzi* infection. *Int J High Dilution Res*. 2013; 12(44):107-8.
- [28] Kossak-Romanach A. Homeopatia em 1000 conceitos. São Paulo: Elcid. 1984.
- [29] Ortega PS. Introducción a la medicina homeopática: teoría y técnica. México. 1994.



ANEXO

Tabela 1. Relação das publicações selecionadas (Janeiro/2000 a Abril/2014) sobre o uso de bioterápicos na infecção experimental murina por *T. cruzi* de acordo com as variáveis analisadas.

Bioterápico/ dinamização/ insumo ativo	Técnica de manipulação	Animal (Idade)	Tipo de estudo	Controle de tratamento	Análise estatística	Parâmetros avaliados	Esquema de tratamento	Resultados	Ref.
Bioterápico <i>T. cruzi</i> 30dH /tripomastigota de cultura/ cepaY	Roberto Costa (Nosódios vivos)	Swiss macho (NE)	NE	NE	NE	Parasitológicos e imunológicos	7 dias V.O antes da infecção 50µL/dia. <hr/> 7 dias V.O após a infecção 50µL/dia.	↑ sobrevida ↑IgG ↓ mortalidade <hr/> Sem diferença significativa em relação ao controle	(5)
Bioterápico <i>T. cruzi</i> 12dH/ tripomastigota sanguíneo/ cepaY	Roberto Costa (Nosódios vivos)	C57BL/6 macho (NE)	NE	15% de etanol em água	ANOVA, Qui-quadrado, Kruskal- Wallis e Mann- Whitney-5%	Parasitológicos e imunológicos	3 gotas (0,6mL)/ dia/ V.O. antes da infecção por 20 dias com intervalo de 10 dias. <hr/> 3 gotas (0,6mL)/ dia/ V.O. após a infecção por 20 dias.	↓PP, parasitemia,, mortalidade ↑Linfócitos e neutrófilos ↑IgG <hr/> Outros parâmetros avaliados semelhantes ao controle.	(6)
Bioterápico <i>T. cruzi</i> 7dH/ tripomastigota sanguíneo/ cepaY	Farmacopéia Homeopática Brasileira	Swiss macho (28 dias)	Cego, randomizado e em duplicata.	Água destilada	ANOVA, Teste das Medianas e Qui- quadrado-5%	Parasitológicos e controle de cura	0,2mL/ dia/ animal V.O. por 7 dias antes da infecção. <hr/> 0,2mL/ dia/ animal V.O. por 30 dias antes da infecção. <hr/> 0,2mL/ dia/ animal V.O. por 20 dias após a infecção	↓Área sob a curva, pico de parasitemia, parasitemia total. <hr/> ↑PPP, ↓PP, ↑ pico de parasitos, ↓ mortalidade. <hr/> Sem diferença significativa em relação ao controle	(7)
Bioterápico <i>T. cruzi</i> 17dH/ tripomastigota sanguíneo/ cepaY	Farmacopéia Homeopática Brasileira	Swiss macho (28 dias)	cego, controlado e randomizado, em duplicata	Solução hidroalcoólica 7%	ANOVA, Kruskal- Wallis, Correlação - 5%	Parasitológicos, clínicos e controle de cura.	10µL/mL em água <i>ad libitum</i> do 1º dia de infecção até a morte dos animais <hr/> 10µL/mL em água <i>ad libitum</i> do 4º dia de infecção até a morte dos animais <hr/> 0,2mL/animal/dia/ gavagem nos 4º, 5º e 6º dias de infecção <hr/> 0,2mL/animal/dia/gavagem nos 7º, 8º e 9º dias de infecção.	↓ área sob a curva, parasitemia total, pico de parasitos, PP, mortalidade, ↑ PPP e melhor evolução clínica. <hr/> área sob a curva, parasitemia total e clínica ≈ controle, ↑pico de parasitos, ↓PPP e sobrevida	(8)

Bioterápico <i>T. cruzi</i> 17dH/ tripomastigota sanguíneo/ cepaY	Farmacopéia Homeopática Brasileira	Swiss macho (28 dias)	cego, controlado e randomizado.	Solução hidroalcoólica 7%	Mann- Whitney 5%	Parasitológicos	0,2mL/ animal/ gavagem no 4º dia de infecção.	↓área sob a curva, parasitemia total nas primeiras 6 hs de infecção; 9-12 hs de infecção ↑ parasitemia total	(9)
Bioterápico <i>T. cruzi</i> 7dH/ tripomastigota sanguíneo/ cepaY	Farmacopéia Homeopática Brasileira	Swiss macho (28 dias)	cego, controlado e randomizado	Água	Kruskal- Wallis, Mann- Whitney 5%	Parasitológicos e clínicos	3 dias antes e 3 dias após a infecção <u>10µL/mL na água <i>ad libitum</i></u> 3 dias antes da infecção <u>10µL/mL na água <i>ad libitum</i></u> 3 dias antes e após a infecção por tempo indeterminado 10µL/mL na água <i>ad libitum</i>	Melhora clínica ↓ curva de parasitemia, PP, parasitemia total, <u>↓mortalidade ↑sobrevida</u> <u>↓mortalidade</u> ↑parasitemia total ↓mortalidade	(20)
Bioterápico <i>T. cruzi</i> 15dH, 16dH, 17dH e Acordes de potência/ tripomastigota sanguíneo/ cepaY	Farmacopéia Homeopática Brasileira	Swiss macho (28 dias)	cego, controlado e randomizado	Água destilada	Kruskal- Wallis, Mann- Whitney 5%	Parasitológicos e clínicos	3 dias antes e 3 dias após a infecção 10µL/mL na água <i>ad libitum</i>	15 dH e 16dH tratado ≈ controle de infecção <u>17dH ↓mortalidade ↑sobrevida,</u> melhora clínica <u>Acordes ↓mortalidade</u> ↑sobrevida e curva de parasitemia, melhora clínica.	(21)
Bioterápico <i>T. cruzi</i> 17dH/ tripomastigota sanguíneo/ cepaY	Farmacopéia Homeopática Brasileira	Swiss macho (28/ 56 dias)	cego, controlado e randomizado	Solução hidroalcoólica 7%	ANOVA, Qui-quadrado, Kruskal- Wallis 5%	Histopatológico (ninhos de amastigostas) e foco inflamatório (baço e fígado)	0,2mL/gavagem./ após o 4º dia de infecção.	↑ focos inflamatórios no fígado e número de amastigotas no baço <u>(animais de 28 dias)</u> ↓ Número de ninhos de amastigostas e focos inflamatórios no fígado ↓ número de ninhos e células gigantes/ megacariócitos no baço (animais de 56 dias)	(22)
Bioterápico <i>T. cruzi</i> 17dH/ tripomastigota sanguíneo/ cepaY	NE	Swiss macho (28/ 56 dias)	cego, controlado e randomizado	Solução hidroalcoólica 7%	NE	Apoptose (fígado e baço)	0,2mL/ V.O./ 20 dias consecutivos após a constatação da infecção.	↑células em apoptose ↑ células com vacúolo fagocítico com material apoptótico no baço e fígado (animais de 28 e 56 dias)	(23)

Bioterápico <i>T. cruzi</i> 17dH/ tripomastigota sanguíneo/ cepaY	NE	<i>Swiss</i> macho (28/ 56 dias)	cego, controlado e randomizado	Solução hidroalcoólica 7%	NE	Parasitológicos	0,2mL/ V.O./ 20 dias consecutivos após a constatação da infecção.	Sem diferença significativa em relação ao controle (animais de 28 dias) ↑pico de parasitos e parasitemia total (animais de 56 dias)	(24)
Bioterápico <i>T. cruzi</i> 17dH/ tripomastigota sanguíneo/ cepaY	NE	<i>Swiss</i> macho (56 dias)	cego, controlado e randomizado	Solução hidroalcoólica 7%	ANOVA, Kruskal- Wallis 5%	Clínicos	0,2mL/ V.O./ 20 dias consecutivos após a constatação da infecção.	Sem diferença significativa em relação ao controle e ↓ consumo de ração.	(25)
Bioterápico <i>T. cruzi</i> 200dH/ tripomastigota sanguíneo/ cepaY	Farmacopéia Homeopática Brasileira	<i>Swiss</i> macho (28/ 38/ 56 dias)	cego, controlado e randomizado	Solução hidroalcoólica 7%	Kruskal- Wallis, Wald- Wolfowitz 5%	Parasitológicos	10mL/100mL em água <i>ad</i> <i>libitum</i> em dose única. <hr/> 1mL/100mL em água <i>ad</i> <i>libitum</i> até o final do experimento	↑parasitemia independente da idade <hr/> ↑parasitemia animais de 56 dias ↓ parasitemia animais de 28 e 38 dias	(26)
Bioterápico <i>T. cruzi</i> 200dH/ tripomastigota sanguíneo/ cepaY	Farmacopéia Homeopática Brasileira	<i>Swiss</i> macho (56 dias)	cego, controlado e randomizado,	Solução hidroalcoólica 7%	NE	Parasitológicos, histológico e imunológico	1mL/100mL em água <i>ad</i> <i>libitum</i> em dose única. <hr/> 1mL/100mL em água <i>ad</i> <i>libitum</i> até o final do experimento.	↑ número de ninhos de amastigotas no baço, fígado, coração e intestino, inflamação focal <hr/> ↑ número de ninhos de amastigotas no baço e fígado, inflamação difusa, ↓ das citocinas IFN gama, IL- 10, TNF-alfa, IL-17A	(27)

NE – não especificado; PPP – período pré-patente; PP – período patente; V.O – via ora