

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**EFEITOS DO BENZENO, EM ULTRA ALTA DILUIÇÕES, FRENTE AO BENZOLISMO
EXPERIMENTAL AGUDO EM CAMUNDONGOS.**

CAMILLA PANIZZA DE CAMARGO

ORIENTADOR: Prof. Dr. Aureo Evangelista Santana

**Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp – *campus* de
Jaboticabal, como pré-requisito para obtenção do
título de Doutor em Medicina Veterinária (Clínica
Médica).**

JABOTICABAL - SÃO PAULO - BRASIL

Setembro de 2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**EFEITOS DO BENZENO, EM ULTRA ALTA DILUIÇÕES, FRENTE AO BENZOLISMO
EXPERIMENTAL AGUDO EM CAMUNDONGOS.**

CAMILLA PANIZZA DE CAMARGO

Médica Veterinária

JABOTICABAL - SÃO PAULO - BRASIL

Setembro de 2008

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

Camilla Panizza de Camargo, nascida em 10 de Janeiro do ano de 1977, na cidade de Osasco, estado de São Paulo. Médica Veterinária formada, em 1999, pelo Centro Regional Universitário do Espírito Santo do Pinhal. Participou em 2000 do estágio de Aperfeiçoamento Clínico em Nefrologia e Urologia do Serviço de Nefrologia e Urologia do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista, (UNESP/Jaboticabal-SP). Nessa mesma instituição, ingressou no Curso de pós-graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Clínica Médica Veterinária, em agosto de 2002, sob orientação da Profa. Dra. Marileda Bonafim Carvalho. Obteve título de Mestre, em Julho de 2004. No mesmo ano, em agosto, iniciou Doutorado em Medicina Veterinária, em Clínica Médica Veterinária. Em Agosto de 2006, ingressou no curso de Especialização em Homeopatia Veterinária no Instituto Homeopático “François Lamasson”, em Ribeirão Preto-SP.

Reach

Gloria Estefan

Some dreams live on in time forever
Those dreams, you want with all your heart

And i'll do whatever it takes
Follow through with the promise i made
Put it all on the line
What i hoped for at last would be mine

If i could reach, higher
Just for one moment touch the sky
From that one moment in my life
I'm gonna be stronger
Know that i've tried my very best
I'd put my spirit to the test
If i could reach

Some days are meant to be remembered
Those days we rise above the stars

So i'll go the distance this time
Seeing more the higher i climb
that the more i believe
All the more that this
Dream will be mine

If i could reach, higher
Just for one moment touch the sky
From that one moment in my life
I'm gonna be stronger
Know that i've tried my very best
I'd put my spirit to the test
If i could reach

If i could reach, higher
Just for one moment touch the sky
From that one moment in my life
I'm gonna be stronger
I'm gonna be so much stronger
Yes, i am
I put my spirit to the test!

“Tantos cursos de formação cultural enriquecem o mundo!

Sempre nobre o anseio de conquistar esse ou aquele título de competência.

*Entretanto, abençoada seja a criatura que aprende a viver satisfeita,
buscando melhorar-se com paciência para que os outros vivam em paz.”*

Emmanuel

Ofereço,

*À Deus, de infinita bondade e sabedoria, aquele que tudo sabe e tudo vê.
Força que nos dá a vida, o livre arbítrio e tudo mais que se faz necessário para
nos tornarmos pessoas de bem!*

Porque Tu me deste a vida,

Porque Tu me deste o existir,

Porque Tu me deste o carinho,

Me deste o AMOR!

Ofereço,

Ao meu Avô (in memoriam),

Era um “leão”,

Às vezes um “touro”,

Em verdade, um cordeiro!

Avô e padrinho de uma “gata”,

A “gata boiadeira do Vô!”

Hoje é luz, estrela, anjo!

É memória, alegria e saudade...

Natural que, em meio a tantos “bichos”, eu me tornasse Médica Veterinária. Seguindo sempre seus conselhos e bons exemplos, com muito amor e respeito aos animais. Lições que foram transmitidas de Pai para Filha e de Mãe para Neta!

Eu só não imaginava que, em busca do aprendizado, me privaria do seu convívio por tanto tempo. Menos ainda que esse tempo tornar-se-ia Eterno...

Hoje tenho saudades do senhor e de todos os bons momentos que compartilhamos, e de todas as vezes que pude lhe dizer o quanto lhe amava! Sinto falta das suas brincadeiras e piadas, do seu sorriso, da sua forma peculiar de falar errado. Sinto falta do ovo de Páscoa escondido no guarda-roupas, do seu abraço e incentivo.

Agradeço pela Boneca linda que me deste, na esperança de me ver embalar um filho, mais um bisneto seu.

Eu sinto tanta saudade do senhor, meu Avô, que resolvi oferecer-lhe o fruto que motivou a minha ausência por tanto tempo e em tantas ocasiões.

É pouco perto do que o senhor fez por mim, mas é o que, hoje, eu tenho de melhor nessa minha caminhada, para tornar-me o que um dia o senhor logrou chamar: “Doutora Camilla, a gata boiadeira do Vô!”

“Every single Day,

Everytime I pray,

I´ll be missing you...”

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Aureo Evangelista Santana, por toda força, todo incentivo, companhia e ajuda, desde o início de minha pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Edanir dos Santos, por toda colaboração e ensinamentos transmitidos, durante o planejamento e execução dessa tese.

À Profa. Dra. Rose pela valiosa contribuição na análise e interpretação dos resultados e do trabalho em si.

Às Profa. Dra. Maria Angélica e Profa. Dra. Alessandra por todo suporte e colaboração na correção desta tese.

Ao Prof. Dr. José Carlos Barbosa, por toda paciência, pelas dicas e orientação na análise estatística.

Aos colegas pós-graduandos do laboratório, pela amizade, convivência e irrestrita colaboração em tudo que foi necessário.

Aos técnicos Eugênio, Isabel e Matheus pela incansável ajuda e simpatia.

Às Residentes Andressa e Alessandra, pelo carinho e contribuição.

Aos servidores do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, do Departamento de Patologia Veterinária e do Hospital Veterinária, que contribuíram de alguma forma, para a realização desta tese.

À minha amiga Rosana, pela amizade, carinho e presença, ainda que distante.

Aos amigos que fiz em Jaboticabal, sem os quais a minha permanência aqui não teria sido tão agradável.

À Geórgia, pela valiosa colaboração, em vários aspectos, e pela leitura das lâminas de histopatologia.

Ao Luciano e família, por terem se transformado em minha família, durante esses anos.

Ao IHFL, Dr. Isao, Prof. Silvana, Prof. Alexandre, Prof. Dr. João Barbudo e aos amigos do instituto.

À Profa. Dra. Marileda B. Carvalho, pela generosidade e por ter me conduzido até o doutorado.

Agradecimentos Especiais

Aos meus Pais

Por me receberem e me aceitarem como filha, nesta vida!

Por serem mais que Pais, amigos e confidentes.

Por serem os verdadeiros patrocinadores e merecedores de toda honra e toda glória. Eu só cumprí a minha obrigação, o mérito é de vocês!

Aos meus Irmãos e Cunhados

Pelos ensinamentos, pelo apoio, por toda ajuda e empurrões. Por fazerem parte da minha vida e serem meus amigos!

Aos meus Sobrinhos

Sofie, que eu ainda não conheço, mas que já amo incondicionalmente! Seja bem-vinda, Boneca!

Lorenzo, por me fazer ser Títia!

Por transformar quase 400 km em distância nenhuma, quando eu sei que vou te ver e rir das coisas que só você é capaz de fazer. Por ter me dado a oportunidade de ser Tia, antes de ser Mãe. Pela emoção indescritível que senti ao lhe ver, assim que nasceu. Pelas brincadeiras e por todos os momentos compartilhados.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS.....	ii
LISTA DE FIGURAS.....	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
3. OBJETIVOS.....	9
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	10
4.1. Grupos Experimentais.....	10
4.2. Avaliação do quadro hematológico.....	12
4.3. Avaliação do quadro bioquímico sérico.....	12
4.4. Avaliação histopatológica.....	13
4.5. Determinação da DL ₅₀	13
4.6. Avaliação estatística.....	14
5. RESULTADOS.....	15
5.1. Mortalidade.....	15
5.2. Peso.....	16
5.3. Alterações do quadro hematológico periférico.....	17
5.3.1. Eritrograma e Plaquetograma.....	17
5.3.2. Leucograma.....	18
5.4. Quadro bioquímico sérico.....	18
5.5. Alterações histopatológicas.....	19
5.5.1. Fígado e Rins.....	19
5.5.2. Medula Óssea.....	25
6. DISCUSSÃO.....	26
7. CONCLUSÕES.....	29
8. REFERÊNCIAS.....	30

LISTA DE TABELAS

	Página
1. Valores médios obtidos para a variável peso, em diferentes momentos (n=39). Unesp- Jaboticabal, 2008.....	16
2. Valores médios obtidos para eritrograma e trombograma dos animais experimentais (n=39).UNESP- Jaboticabal, 2008.....	17
3. Valores médios obtidos para Leucograma dos animais experimentais (n=39). UNESP- Jaboticabal, 2008.....	18
4. Valores médios obtidos para as características bioquímico-séricas em camundongos (n=39). UNESP- Jaboticabal, 2008.....	19

LISTA DE FIGURAS

	Página
1. Porcentagem de óbitos dos animais, distribuídos por grupos, após aplicação da DL ₅₀ (3,0422mL/kg) de benzeno em óleo. UNESP- Jaboticabal, 2008.....	15
2. Representação gráfica das médias de pesos observados. UNESP- Jaboticabal, 2008.....	2
3. Fotomicrografia do rim de camundongo (HE, obj. 40X). Observar congestão glomerular (seta) e degeneração hidrópica tubular (*) UNESP- Jaboticabal, 2008.....	21
4. Fotomicrografia de rim de camundongo, (HE, obj.40X). Notar a presença de eritrócitos no interior dos túbulos contorcidos distais. UNESP- Jaboticabal, 2008.....	22
5. Achados histológicos hepáticos em animais tratados e controle, em porcentagem. UNESP- Jaboticabal, 2008.....	23
6. Fotomicrografia do fígado de camundongo, (HE, obj. 40X). Congestão sinusoidal (seta) e hepatócitos em regeneração (*). UNESP- Jaboticabal, 2008.....	24
7. Fotomicrografia do fígado de camundongo, (HE, obj. 40X). Megalocitose (seta) e tumefação de hepatócitos (*), caracterizando degeneração hidrópica. UNESP- Jaboticabal, 2008.....	25

EFEITOS DO BENZENO, EM ULTRA ALTA DILUIÇÕES, FRENTE AO BENZOLISMO EXPERIMENTAL AGUDO EM CAMUNDONGOS

RESUMO- Neste estudo buscou-se avaliar o uso do Benzeno preparado homeopaticamente em camundongos, no caso de intoxicação experimental aguda pela mesma substância química. Para tanto, foi utilizado um modelo experimental com 45 camundongos, subdivididos em 5 grupos (n=9). Os animais foram tratados durante 15 dias, sendo que o grupo controle recebeu 0,2mL óleo, via intraperitoneal (IP). O grupo branco 0,2mL álcool 30% (IP). Os grupos subsequentes foram tratados com 0,2mL de Benzenum 6CH, 12CH e 30CH (IP). No 15º dia, administrou-se 3,0422mL/Kg Benzeno em óleo, e amostras de sangue foram colhidas para a realização de hemograma, exames bioquímicos séricos e após o óbito, fragmentos do fígado e dos rins foram colhidos, e o esterno, para a avaliação da medula óssea. As médias dos pesos demonstraram variações estatisticamente significantes, entre os grupos. O hemograma não revelou médias estatisticamente diferentes. Os exames bioquímicos ALT, FA, uréia e creatinina não mostraram resultados estatisticamente diferentes. A taxa de mortalidade foi menor entre os grupos tratados homeopaticamente, sobretudo Benzenum 12 CH. O Benzenum foi capaz de diminuir a mortalidade esperada (DL₅₀ 3,0422mL/Kg Benzeno) comprovando a Lei dos Semelhantes, um dos pilares da Homeopatia.

Palavras chave: benzolismo, benzeno, camundongo, homeopatia, intoxicação aguda.

EFFECTS OF HOMEOPATHICALLY PREPARED BENZENE IN ACUTE EXPERIMENTAL BENZOLISM IN MICE

ABSTRACT- This present study aimed to evaluate the use of homeopathically prepared benzene in acute experimentally intoxicated mice with benzene. Five groups with nine mice each were used (n=45). Those animals were pre-treated for 15 days with 0,2mL of oil, intraperitoneally (IP), control group; 0,2mL of alcohol 30%,(IP) -white group; 0,2mL of Benzenum (IP), each, 6CH, 12CH, 30CH, respectively. At the 15th day, the LD₅₀ of Benzene (3,0422mL/kg), and oil was injected, IP, and blood samples were taken for execution of blood, serum biochemical tests. After death, fragments of the liver and kidneys and the sternum, were sent to histopathological evaluation. The mean weights demonstrated statistically significant variations among the groups; The blood did not reveal statistically different media. The examinations biochemical ALT, FA, urea and creatinine showed no statistically different results. The mortality rate was lowest among the groups treated homeopathically especially Benzenum 12 CH. The homeopathic medicine in question, Benzenum, was able to reduce the mortality expected for LD₅₀ 3.0422 mL / kg of benzene, showing the Law of Similar, one of the pillars of Homeopathy.

Keywords: Benzene, benzolism, mice, homeopathy, acute intoxication.

INTRODUÇÃO

O Benzeno é um hidrocarboneto aromático líquido, incolor, miscível em óleo, volátil, inflamável, de odor característico, perceptível a concentrações da ordem de 12 ppm, cuja forma molecular é C_6H_6 (ARCURI et al., 2005).

A exposição ao Benzeno pode causar um conjunto de sinais, sintomas e complicações, que podem ser agudos, quando houver exposição a altas concentrações, com presença de sinais e sintomas neurológicos; ou crônicos com sinais e sintomas clínicos diversos, levando a complicações principalmente no sistema hematopoiético (COSTA, 2005).

Os sintomas ocorrem em aproximadamente 60% dos casos, caracterizados por astenia, mialgia, sonolência, tontura e sinais infecciosos de repetição. Os dados laboratoriais hematológicos mais relevantes são representados pelo aparecimento de leucopenia, neutropenia, eosinopenia, linfocitopenia, monocitopenia, macrocitose, pontilhado basófilo, pseudo Pelger e plaquetopenia (DESOILLE et al., 1991; VERRASTRO & MENDES, 1995; COSTA, 2005).

O diagnóstico é eminentemente clínico e epidemiológico, fundamentando-se na história de exposição ocupacional e/ou accidental ao benzeno e seus derivados e na observação de sintomas e sinais clínicos e dos achados laboratoriais supracitados (ARCURI et al., 2005; COSTA, 2005).

É crescente o número de profissionais na área da saúde que tem se especializado em Homeopatia, incluindo-se os Médicos Veterinários, também aumenta o interesse por parte da população por esses profissionais e terapias complementares. Todavia, o conhecimento de alguns profissionais ainda é bastante superficial, apesar de mais de cento e cinquenta anos de experimentação e de prática médica mundial, com

conseqüente acúmulo de fatos experimentais e clínicos recolhidos em abundante literatura em vários idiomas (DEMARQUE, 2002).

As publicações científicas sobre o assunto publicadas nos últimos anos são crescentes. No entanto, entre os trabalhos indexados surgem diversas controvérsias, sobretudo no que diz respeito à metodologia e aos resultados clínicos obtidos. Com relação aos achados laboratoriais existem dados que demonstram a eficácia da terapêutica abordada (ENDLER & SCHULTE, 1994).

O primeiro conceito sobre Homeopatia data de 460- 370 a.C. citada por Hipócrates, que utilizou a “Lei dos Semelhantes” em um dos seus aforismos: “O que produz a estrangúria, cura a estrangúria; o que causa o vômito, cura o vômito; o que dá febre a um homem são, cura um homem que tem febre”. A Homeopatia teve seu grande marco com Samuel Hahnemann (1755-1843), quando descobriu um processo terapêutico baseado na correlação clínica da doença com o fenômeno da reação às drogas (KOSSAK-ROMANACH, 1993; BENITES, 2002).

Em vista disso, objetivou-se avaliar o uso do Benzeno preparado homeopaticamente, em camundongos, frente à exposição aguda ao mesmo princípio, de modo a evidenciar a “Lei dos Semelhantes”, um dos pilares da Homeopatia.

1. REVISÃO DE LITERATURA

A exposição ao benzeno constitui um problema de saúde ocupacional e/ou accidental de grande importância hoje em dia, e é responsável por grande parte dos afastamentos de trabalhadores das empresas que o manipulam em suas mais diversas áreas de atuação (ARCURI et al., 2005).

A longo prazo, a exposição ao benzeno causa efeitos deletérios ao organismo, particularmente ao sistema hematopoiético, desde as mais leves até as formas extremamente graves e mesmo fatais, tais como a anemia aplástica e a leucose (RUIZ, 1987).

O benzeno é um hidrocarboneto cíclico aromático, líquido, incolor, volátil, com odor agradável e altamente inflamável, amplamente utilizado em indústrias petroquímicas, siderurgias, na fabricação de plásticos, em indústrias de borracha, tintas, vernizes e artefatos de couro (RUIZ, 1987; MIRANDA, 1998).

O Benzolismo, intoxicação pelo Benzeno, é o conjunto de manifestações clínicas e/ou sinais laboratoriais, compatíveis com os efeitos da exposição ao mesmo (MIRANDA et al., 1998). Não existem sinais ou sintomas patognomônicos da intoxicação (ARCURI et al., 2005).

A intoxicação pode ocorrer por três vias de absorção incluindo a inalatória, a cutânea, e a oral. Uma vez absorvido, cerca de 50% é eliminado pelos pulmões quase imediatamente. O restante permanece no organismo e é distribuído por diversos tecidos (ARCURI et al., 2005).

Na intoxicação aguda, a maior parte é retida no sistema nervoso central, enquanto que na crônica cerca de 40% permanecem na medula óssea, 43% no fígado e 10% nos tecidos gordurosos. Após absorvido, parte do benzeno distribuído pelo organismo é metabolizada pelos microssomos do hepatócito e cerca de 30% é

transformado em fenol e em derivados como pirocatecol, hidroquinona e hidroxiquinona, os quais são eliminados pela urina nas primeiras horas, até 24 horas após cessada a exposição (HUNTER & BLAIR, 1972; LINCH, 1974; RUSCH et al., 1977). As intoxicações agudas, em geral acidentais e graves, caracterizam-se sobretudo pelos seus efeitos narcóticos, de acordo com a quantidade absorvida, tais como sonolência, tontura, cefaléia, náusea, taquicardia, dificuldade respiratória, tremores, convulsão, perda da consciência e morte (ARCURI et al., 2005). A dose letal oral varia de 50 a 500mg/kg, sendo que a inalação de 20.000 ppm é fatal entre 5 e 10 minutos (FLURY, 1928; GOSSELIN et al., 1984). Sendo um irritante moderado das mucosas, sua aspiração pode provocar edema pulmonar, em altas concentrações, bem como irritação das mucosas ocular e respiratória (ARCURI et al., 2005).

A exposição crônica ao benzeno provoca, além de mielotoxicidade, genotoxicidade, carcinogênese e efeitos sobre diversos órgãos, tais como, os sistemas nervoso central, endócrino e imunológico. No entanto, os sinais e sintomas do benzolismo não são específicos, podendo ocorrer toxicidades renal e hepática. Os efeitos sobre o sistema sanguíneo são os mais importantes (DESOILLE et al., 1991; VERRASTRO & MENDES, 1995). O efeito mais grave do benzeno sobre a medula óssea é a sua ação citopênica/citotóxica generalizada, com redução de precursores eritrocitários, granulocitários, trombocitários, linfocitários e monocitários. Os sinais observados mais comumente entre os trabalhadores expostos ao benzeno e seus derivados são a leucopenia neutrofílica, bem como, as alterações qualitativas nas células sanguíneas (macrocitose, pontilhado basófilo, hiposegmentação citomorfológica dos neutrófilos e presença de macroplaquetas). O aumento do Volume Corpuscular Médio (VCM) e a linfocitopenia tem sido consideradas alterações precoces ao benzenismo (YIN et al. 1987; SANTANA, 1988; RUIZ et al., 1991; RUIZ et al., 1994).

Ainda segundo ARCURI et al. (2005), as alterações hematológicas centrais apresentam-se de várias maneiras, tais como hipoplasia, displasia e aplasia medulares.

A hipoplasia da medula óssea geralmente leva a um quadro de citopenia no sangue periférico. A leucopenia conseqüente à neutropenia traduz a principal repercussão hematológica da hipoplasia secundária ao benzeno e, com menor freqüência, plaquetopenia isolada ou associada à neutropenia. Estudos realizados em medula óssea de trabalhadores expostos ao benzeno, e seus derivados, evidenciaram relação entre neutropenia periférica e hipoplasia granulocítica, após, em média quatro anos de exposição (RUIZ et al., 1991; RUIZ et al., 1994). Por outro lado, em estudo realizado com os mesmos pacientes, após afastamento da exposição, demonstrou-se um tempo médio de 5 anos para a recuperação hematológica periférica (AUGUSTO, 1992).

Há uma relação causal comprovada entre a exposição ao benzeno e a ocorrência de leucemias, especialmente a leucemia mieloide aguda e suas variações, entre elas a eritroleucemia e a leucemia mielomonocítica (VIGLIANI, 1976; AKSOY, 1980; AKSOY, 1985; INFANTE & WHITE, 1985; RINSKY et al., 1987). Além de leucemogênica, a toxicidade por benzeno está também relacionada ao surgimento de outras formas de doenças onco-hematológicas, como Linfomas não-Hodgkin, Mieloma Múltiplo e Mielofibrose, embora em menor freqüência (ARCURI et al., 2005).

São observadas alterações neuro-psicológicas e neurológicas, como efeitos consequentes à exposição crônica ao benzeno, tais como: déficits de atenção, percepção, memória, habilidade motora, mudança viso-espacial, viso-construtiva, na função executiva, raciocínio lógico, linguagem, aprendizagem e humor. Além dessas funções cognitivas, surgem outras alterações que incluem astenia, cefaléia, depressão, insônia, agitação e alterações de comportamento. Além de quadros de polineuropatias periféricas e centrais, perdas auditivas neurossensoriais, zumbidos, vertigens e dificuldades no processo auditivo. Ademais, têm sido observadas alterações cromossômicas numéricas e estruturais em linfócitos e células da medula óssea de trabalhadores expostos ao benzeno, assim como a ocorrência de problemas dermatológicos, tais como eritema e dermatite irritativa de contato por exposições

repetidas e prolongadas ao benzeno. O diagnóstico de benzenismo, de natureza ocupacional, é eminentemente clínico e epidemiológico, se fundamentando na história de exposição ocupacional e na observação de sintomas e sinais clínicos e achados laboratoriais já, precedentemente, descritos. Não existe tratamento medicamentoso específico para os casos de intoxicação pelo benzeno. O acompanhamento médico para os casos confirmados deve ser regular e por um período longo. As intercorrências clínicas devem ser tratadas com precocidade. As perturbações de ordem psíquica e social devem merecer atenção especializada, em programas de saúde integrados sob o enfoque do trabalho (ARCURI et al., 2005).

O prognóstico do benzolismo varia de acordo com as alterações encontradas em cada paciente. Os trabalhadores que apresentam alterações hematológicas devem ser considerados suscetíveis ou hipersensibilizados, tendo maior risco de agravamento do quadro, em especial o desenvolvimento de neoplasias (ARCURI et al., 2005). É possível a reversão do quadro hematológico periférico que pode ocorrer após um período longo do afastamento do risco (SANTANA, 1988; RUIZ et al., 1991). Porém, a reversão para a “normalidade” do quadro hematemétrico, no sangue periférico, não deve ser considerado como estado de cura (ARCURI et al., 2005).

É cada vez maior o número de profissionais da área da saúde que têm se especializado em homeopatia, visando complementar as terapias hoje existentes. O conhecimento de muitos profissionais, no entanto, ainda é bastante superficial, apesar de mais de cento e cinquenta anos de experimentação e prática homeopática mundialmente (DEMARQUE, 2002)..

A palavra homeopatia, oriunda do prefixo grego *homeo*=mesmo, igual, semelhante e, do sufixo *pathos*=doença, sofrimento, designa um sistema de tratamento de doenças por meio de doses infinitamente pequenas de substâncias capazes de produzir, em indivíduos sadios, sintomas semelhantes aos da doença que está sendo tratada (MARINS, 1986), baseada na lei natural de cura. “*Similia similibus curantur*”, ou “os semelhantes curados pelos semelhantes” (KOSSAK-ROMANACH, 1993).

A Homeopatia está fundamentada em quatro pilares, que a sustentam como técnica terapêutica: *princípio da similitude*, *experimentação no homem* *são*, *medicamento dinamizado (doses infinitesimais)* e *medicamento único* (TEIXEIRA, 1999). Criada, em 1796, por um médico alemão, Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755-1843), preocupado em pesquisar sobre a arte de curar, por não se conformar com os métodos tradicionais adotados pela medicina daquela época. Este Médico ao traduzir um tratado sobre quinina (*China officinalis*), escrito por Cullen, um pesquisador inglês, usado no tratamento de febres palustres, começou a questionar os efeitos dessa substância, por se tratar de um veneno poderoso. Ao ingerir, por conta própria, uma forte dose de quinina, observou que foi tomado por uma sequência de febres violentas, cujos sintomas eram parecidos às aquelas febres curadas pela mesma substância. Impressionado com tal experiência, repetiu-a diversas vezes, até não ter mais dúvidas quanto ao resultado. A constatação de que a quinina era capaz de eliminar a febre intermitente, por provocar no indivíduo sadio os mesmos sintomas da febre palustre, o fez experimentar, em diversos indivíduos hígidos, e em si mesmo, o enxofre, o mercúrio, a belladona, a digitalina, a prata, o ouro, o ferro, a cicuta e a ipecacunha, percebendo que os efeitos ou sintomas produzidos correspondiam estritamente aos sintomas das moléstias que as drogas curavam permanentemente. Em sua pesquisa, constatou freqüente agravamento inicial, atribuído à soma da doença pré-existente, com aquela artificialmente produzida pelo *simillimum* (medicamento cujos sinais apresentados durante a experimentação, melhor coincidem com as manifestações apresentadas pelo doente). No intuito de diminuir esse inconveniente, Hahnemann desenvolveu uma técnica de diluição em álcool e água, em escala centesimal progressiva, homogeneizando cada diluição com agitações ritmadas (sucussões). Preocupado em não prejudicar os efeitos terapêuticos das substâncias ao adotar tais procedimentos, surpreendeu-se ao constatar que as diluições conservavam e ainda conferiam maior potencial curativo às mesmas; surgiu então o medicamento homeopático (MARINS, 1986; KOSSAK-ROMANACH, 1993; BENATO, 2003).

A atividade de substâncias preparadas sob a forma de ultra alta diluições (UHD) em sistemas dinamizados ou micro-doses foi estudada no final do século passado por diversos grupos, mas permaneceu latente ou negligenciada pela comunidade científica. Nessas preparações, uma substância sofre diluições seriadas a 1:100 (C) ou 1:10 (D), sendo que para cada passagem faz-se a sucussão da mesma. Quando a diluição é feita 100 vezes, temos uma diluição centesimal Hahnemannianna (CH) e o número que precede a indicação CH corresponde ao número de passagens (CARVALHO, 2000).

Sabe-se que uma diluição Hahnemanniana de uma substância tóxica exerce um efeito protetor contra a mesma substância (COTTE & BERNARD, 1983). Toda droga que causa uma perturbação no organismo sadio (doença artificial) é capaz de curar este mesmo distúrbio no organismo doente (*similia similibus curantur*), pois desperta uma reação orgânica contrária ao sintoma inicialmente provocado, anulando com isto o sintoma semelhante da doença natural (TEIXEIRA, 1999).

Wurmser (1958) discorreu sobre a influência das doses infinitesimais homeopáticas, na cinética da eliminação de substâncias tóxicas do organismo, ressaltando que os resultados terapêuticos são melhores, mais rápidos e sem riscos quando do uso desse método.

Vischniac (1965) conseguiu evidenciar que o chumbo pode ser eliminado do organismo do homem e de outros animais, utilizando princípios homeopáticos (administração de chumbo dinamizado), que atuaria no organismo como um quelante, retirando o excesso de chumbo e evitando que o organismo fique com seu estado de saúde comprometido.

A inibição dos quadros de intoxicação pelo mercúrio e pelo cádmio foi comprovada com o uso da diluição infinitesimal (BASTIDE & BOUDARD, 1994).

Santos (1990) utilizando o modelo experimental de diabetes induzida pela aloxana, mostrou efeito hipoglicemiante de uma preparação homeopática com a própria aloxana 6CH.

Bonnivair (1971) asseverou, com base nos seus achados, que em intoxicações crônicas, o benefício da cura é muito maior e com menos danos para o paciente quando se usa a homeopatia.

Diluições infinitesimais de Mercurius corrosivus 5CH e 9CH protegem contra doses letais de cloreto de mercúrio (CAMBAR et al., 1983).

Fisher et al.(1987) relataram que o Plumbum metallicum 200CH provocou uma excreção de chumbo pela urina estatisticamente significativa e maior do que a de Plumbum metallicum 5CH e 30CH.

“Se uma terapêutica resiste às críticas severas feitas durante 200 anos e é ainda utilizada por milhões de pessoas e aceita por milhares de médicos, não se pode negar a existência de um fato terapêutico consagrado pelo tempo e pelo uso” (CARLINI, 1985).

2. OBJETIVOS

O escopo deste trabalho foi o de avaliar a eficácia do uso do princípio homeopático na prevenção da intoxicação por benzeno, por intermédio do estudo da taxa de mortalidade, da celularidade sanguínea periférica, das provas de alterações hepáticas e renais, bem como das alterações histopatológicas, de modo a prestar uma contribuição na investigação dos casos de Benzolismo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

4.1- Grupos Experimentais

Foram utilizados 45 camundongos jovem-adultos, machos, da linhagem suíça (Swiss), pesando cerca de 40g cada, oriundos do Biotério Central da FMRP USP, *Campus* de Ribeirão Preto.

Os animais foram transferidos para o biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP, *campus* de Jaboticabal, onde foram mantidos em gaiolas apropriadas para animais de laboratório, sob condições controladas de luminosidade (ciclo 12/12h, luzes acesas às 07h) e em temperatura ambiente, recebendo ração comercial e água *ad libitum*. O experimento foi realizado na fase de claro.

Os camundongos foram distribuídos em cinco grupos com 9 camundongos cada, conforme segue abaixo:

Grupo I – grupo controle, n=9, tratado com 0,2 mL de óleo de soja, via intra-peritoneal (IP), três vezes por semana, durante 15 dias (duas semanas).

Grupo II – grupo branco, n=9, tratado com 0,2mL de álcool etílico 30%- veículo das preparações homeopáticas, via intra-peritoneal (IP), três vezes por semana, durante 15 dias (duas semanas).

Grupo III – grupo, n=9, tratado com 0,2mL de Benzenum 6 CH, por via IP, três vezes por semana, durante 15 dias.

Grupo IV – grupo, n=9, tratado com 0,2mL de Benzenum 12 CH, por via IP, três vezes por semana, durante 15 dias

Grupo V – grupo, n=9, tratado com 0,2mL de Benzenum 30CH, por via IP, três vezes por semana, durante 15 dias.

Esses grupos foram divididos em subgrupos, A e B, sendo que os grupos A contemplavam 5 animais/caixa e os grupos B, 4 animais/caixa, para melhor acomodação e visando facilitar o manuseio dos mesmos.

O experimento foi dividido em duas fases:

1) Tratamento dos animais com Benzenum, tratamento do grupo controle com óleo de soja, e tratamento do grupo branco com o mesmo veículo da preparação homeopática, três vezes por semana, durante duas semanas, via IP.

2) Ao final dos 15 dias, todos os animais receberam 0,2 mL da dose de benzeno 3,0422mL/kg em óleo de soja, por via IP, e foram observados por 30 minutos, quando procedeu-se a leitura dos óbitos e deu-se início à colheita de sangue para análise hematológica e bioquímica; e dos órgãos – fígado, rins e esterno, para análise histopatológica.

Os animais foram pesados dois dias antes do início do tratamento, no quinto, décimo segundo e décimo quinto dia de tratamento. Os pesos foram anotados (Fig.2)

A dose 3,0422mL/kg Benzeno foi previamente determinada utilizando-se o método de Thompson e Weil para determinação de DL_{50} (THOMPSON & WEIL, 1952; WEIL, 1952).

O Benzenum, medicamento homeopático, foi preparado a partir do Benzeno, de acordo com as normas da Farmacopéia Homeopática Brasileira 2^a ed.(1997).

As amostras de sangue obtidas foram processadas junto ao Laboratório de Patologia Clínica “Prof. Dr. Joaquim Martins Ferreira Neto” da FCAVJ/UNESP, *campus* de Jaboticabal, para as análises laboratoriais, que incluíram, determinação das atividades séricas de alanina aminotransferase(ALT) e fosfatase alcalina (FA) (UI/L); determinação das concentrações séricas de Uréia e Creatinina (mg/dL); determinação das características eritroleucométricas e trombométricas.

Os órgãos colhidos na necropsia, para análise microscópica, foram encaminhados e processados no Laboratório de Histopatologia do Departamento de

Patologia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP, Campus de Jaboticabal.

4.2- Avaliação do quadro hematológico

Para realização dos hemogramas, amostras de sangue foram colhidas por via Intra Cardíaca (IC) e envasadas em ependorfs contendo Heparina (1:10). As contagens globais de eritrócitos, leucócitos, taxa de hemoglobina, hematócrito e número de plaquetas foram obtidos utilizando-se um contador de células automático (ABC VET-ABEX). As contagens diferenciais dos leucócitos foram realizadas em esfregaços sanguíneos corados com uma solução de Metanol, May-Grunwald e Giemsa (ROSENFELD, 1955).

4.3- Avaliação do quadro bioquímico sérico

As alíquotas de soro foram obtidas, logo após sinérese, e envasadas adequadamente até o momento das determinações. As dosagens dos parâmetros bioquímicos, abaixo relacionados, foram realizadas com auxílio de conjunto de reagentes específicos (Kits¹).

Os testes bioquímicos de funcionalidade hepática realizados incluíram alanina aminotransferase (UV cinética, pelo método Reitman-Frankel modificado, 1957) e fosfatase alcalina (PNP cinética- método de Roy modificado, 1970).

A avaliação da funcionalidade renal fundamentou-se nas dosagens séricas de uréia (UV cinética pelo método Diacetil modificado), e creatinina (método de Lustosa-Basques).

1 Labtest Sistemas de Diagnósticos Ltda – Belo Horizonte - MG

4.4- Avaliação histopatológica

Foram colhidos fragmentos do fígado, rins e do esterno dos animais. Os referidos fragmentos foram fixados em solução de formol tamponado a 10%, desidratados em diluições decrescentes de álcool, diafanizados, e incluídos em parafina. Os blocos foram cortados a 5 µm e os cortes corados com Hematoxilina-Eosina .

Procedeu-se a leitura das lâminas e as alterações morfológicas de cada órgão foram devidamente observadas e anotadas.

4.5-Determinação da DL₅₀

Neste estudo, propôs-se utilizar o método de Thompson e Weil (THOMPSON; WEIL, 1952; WEIL, 1952) das médias móveis com interpolação, para a determinação da DL₅₀ do Benzeno, administrado por via intraperitoneal (IP) em camundongos.

Para tanto foram utilizados 20 camundongos jovem-adultos, da linhagem suíça (Swiss), pesando cerca de 40g cada, oriundos do Biotério Central da USP, *campus* de Ribeirão Preto.

Os Animais foram transferidos para o biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP, *campus* de Jaboticabal, onde foram mantidos em gaiolas apropriadas para animais de laboratório, sob condições controladas de luminosidade (ciclo 12/12h, luzes acesas às 07h) e em temperatura ambiente, recebendo ração comercial e água *ad libitum*. O experimento foi realizado na fase de claro.

Subdividiram-se os mesmos em quatro grupos com cinco animais cada (n=5). Os animais foram pesados e devidamente identificados.

As doses foram determinadas em progressão geométrica, sendo o log da relação entre doses sucessivas a razão 1,45 e foram administradas a cada grupo, por via IP. As doses eram 1,54mL/kg; 2,23mL/kg; 3,24mL/kg; 4,69mL/kg.

O benzeno foi diluído em óleo vegetal, de modo a padronizar o volume a ser injetado em todos os animais, em 0,2 ml, IP.

A leitura dos óbitos foi feita 30 minutos após a administração da solução, via IP.

Os animais que não vieram a óbito, no experimento, foram eutanasiados, com Éter, após 2 horas.

Para o cálculo da DL_{50} utilizou-se a seguinte fórmula: $\text{Log } DL_{50} = \log A + d \cdot (f+1)$, onde: A= menor dose utilizada; d= log da relação entre doses sucessivas; f= constante de interpolação de duas médias para obtenção de DL_{50} , fornecida por tabela (WEIL, 1952). Obtido o log da DL_{50} , calculou-se o seu anti-log.

Onde A= 1,54ml/kg; f= 0,8333; d= 0,1613; σ = 0,67013

$\text{Log } DL_{50} = 0,1875 + 0,1613 \cdot (0,8333 + 1)$

$\text{Log } DL_{50} = 0,4832$

O anti-log de 0,4832 é 3,0422.

A determinação do Intervalo de confiança foi obtida por intermédio da aplicação da fórmula: $2 \cdot d \cdot \sigma = 2(0,1613)(0,67013) = 0,2161$

Portanto a DL_{50} , IP, em camundongos é de 3,0422mL/kg $\pm$ 0,2161.

4.6-Avaliação Estatística

A análise estatística empregada, para os diferentes parâmetros observados, compreendeu a análise de variância, e os valores médios para as diferentes características, foram comparados pelo Teste de Duncan com nível de significância a 5%.

4. RESULTADOS

5.1- Mortalidade

A injeção intraperitoneal de 0,2 mL da DL₅₀ de benzeno e óleo, 3 vezes por semana, durante duas semanas causou uma taxa de mortalidade do grupo experimental de 13,33%, o que correspondeu a seis animais, dos 45 camundongos tratados.

A porcentagem de óbitos, nos diferentes grupos, após 30 minutos da aplicação da DL₅₀ de Benzeno em óleo (Fig. 1). Do total de 39 camundongos, 15 vieram a óbito.

Os grupos 3 a 5, tratados homeopaticamente demonstraram, à exceção do grupo 5A, taxas de mortalidade menores que os grupos 1 e 2, controle e branco, respectivamente.

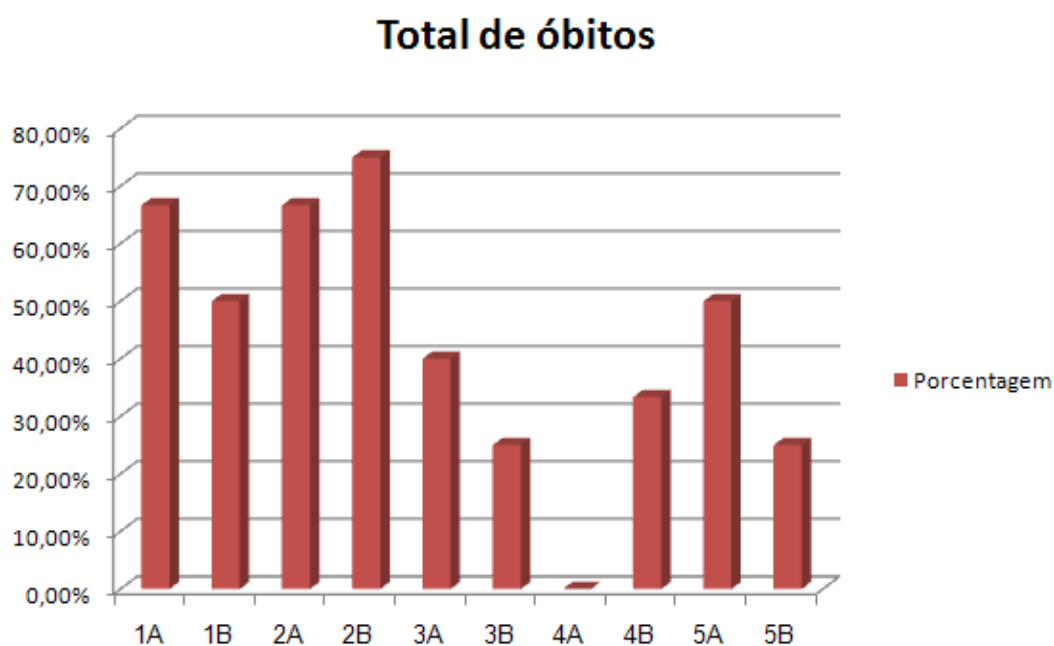


Fig.1- Porcentagem de óbitos dos animais, distribuídos por grupos, após aplicação da DL₅₀ (3,0422mL/kg) de benzeno em óleo. UNESP, Jaboticabal, 2008.

5.2- Peso

Os resultados obtidos e análise estatística dos pesos dos animais estão descritos na Tabela 1. As médias apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 2A, 2B e 4B, em peso 1; 2B, 3A, 4B, e 5A, para peso 2; 1B, 2A, e 4B, em peso 3; bem como entre os grupos 1B, 2A, 4B e 5A, em peso 4 (Fig. 2).

Tabela 1. Valores médios obtidos para a variável peso, em diferentes momentos (n=39). Unesp- Jaboticabal, 2008.

Grupo	Peso (g) 1	Peso (g) 2	Peso (g) 3	Peso(g) 4
1A	40,67 abc	42,00 abc	44,33 ab	44,67 ab
1B	43,00 ab	41,00 abc	45,50 a	46,50 a
2A	45,00 a	43,67 ab	44,67 a	45,67 a
2B	45,00 a	44,50 a	44,00 ab	43,00 abc
3A	44,20 ab	44,80 a	44,40 ab	44,40 ab
3B	40,25 bc	37,25 cde	38,75 bcd	39,75 bcd
4A	40,80 abc	38,20 bcde	40,60 abc	42,00 abc
4B	35,67 d	32,67 e	34,33 d	35,33 d
5A	37,00 cd	34,25 e	35,25 cd	36,25 d
5B	36,75 cd	35,25 de	36,75 cd	38,50 cd
Teste F	6,18**	5,69**	5,57**	4,96**
P	<0,0001	0,0002	0,0002	0,0006

Médias seguidas de pelo menos uma mesma letra não são significativamente diferentes (**Teste de Duncan, 5%).

1A e B- Grupos Controle (óleo)

2A e B- Grupos Branco (álcool etílico a 30%)

3A e B- Grupos tratados com Benzenum 6CH

4A e B- Grupos tratados com Benzenum 12CH

5A e B- Grupos tratados com Benzenum 30CH

Peso 1- dois dias antes do início do tratamento

Peso 2- quinto dia do tratamento

Peso 3- décimo segundo dia do tratamento

Peso 4- décimo quinto dia do tratamento

5.3- Alterações do quadro hematológico periférico

5.3.1- Eritrograma e Trombograma

Os valores médios obtidos para os diferentes parâmetros do eritrograma e plaquetograma estão apresentados na Tabela 2. Os valores médios obtidos não revelaram diferenças estatísticas significativas em nenhuma das médias observadas. ($P>0,05$)

Tabela 2 – Valores médios obtidos para eritrograma e trombograma dos animais experimentais (n=39).UNESP- Jaboticabal, 2008.

Grupo	Hemácias ($10^6/\mu\text{L}$)	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (%)	Plaquetas. ($10^3/\mu\text{L}$)
1 ^a	9060 a	10.3 a	43,00 a	900.000 a
1B	8120 a	14.5 a	42,40 a	706.000 a
2 ^a	9180 a	12.8 a	50,70 a	826.333 a
2B	9840 a	16.3 a	59,00 a	806.667 a
3 ^a	7760 a	11.4 a	40,33 a	640.000 a
3B	8253 a	10.8 a	44,20 a	796.333 a
4 ^a	9105 a	12.4 a	46,35 a	802.750 a
4B	7540 a	14.6 a	43,50 a	441.000 a
5 ^a	5703 a	9.8 a	30,53 a	672.333 a
5B	8837 a	11.8 a	48,17 a	791.333 a
Teste F	1,07 ns	0,71 ns	1,12 ns	0,69 ns
P	0,4374	0,6928	0,4072	0,7051

Médias seguidas de pelo menos uma mesma letra não são significativamente diferentes (ns)

ns- $p>0,05$

1A e 1B – Grupos Controle (óleo)

2A e 2B – Grupos Branco (álcool 30%)

3A e 3B – Grupos Tratados com Benzenum 6CH

4A e 4B – Grupos Tratados com Benzenum 12CH

5A e 5B – Grupos Tratados com Benzenum 30CH

5.3.2- Leucograma

Tabela 3. Valores médios obtidos para Leucograma dos animais experimentais (n=39). UNESP-Jaboticabal, 2008.

Grupo	Leucócitos (mm ³)	Contagem diferencial					
		Basófilo	Eosinófilos	Neutrófilos Bastonete	Neutrófilos Segmentados	Linfócitos	Monócitos
1A	7200 a	00 a	0,00 b	72,00 a	1512 a	5184 a	432 a
1B	8900 a	00 a	0,00 b	0,00 a	1691 a	6764 a	445 a
2A	7600 a	00 a	50,92 ab	0,00 a	2026,92 a	5218,9 a	304 a
2B	9500 a	00 a	63,65 ab	31,35 a	3135,00 a	6048,7 a	221,4 a
3A	8600 a	00 a	86,00 ab	0,00 a	2723,62 a	5532,4 a	258 a
3B	6637 a	00 a	66,37 ab	0,00 a	1946,63 a	4468,7 a	154,64 a
4A	15275 a	00 a	152,75 ab	38,19 a	4047,88 a	10463,4a	458,25 a
4B	10100 a	00 a	303,00 a	101,0 a	1313,00 a	7878,0 a	505 a
5A	8233 a	00 a	191,83 ab	0,00 a	2414,74 a	5351,5 a	274,4 a
5B	13300 a	00 a	266,00 ab	89,11 a	3547,11 a	9216,9 a	625 a
Teste F	0,95 ns	-	1,30ns	1,01ns	0,66ns	0,54ns	0,75ns
P	0,5150	-	0,3155	0,4729	0,7352	0,822	0,6595

Médias seguidas de pelo menos uma mesma letra não são significativamente diferentes (ns)

ns- p>0,05

1A e 1B – Grupos Controle (óleo)

2A e 2B – Grupos Branco (álcool 30)

3A e 3B – Grupos Tratados com Benzenum 6CH

4A e 4B – Grupos Tratados com Benzenum 12CH

5A e 5B – Grupos Tratados com Benzenum 30CH

5.4- Quadro bioquímico sérico

As médias obtidas para as características bioquímico-séricas, incluindo ALT, FA, Uréia, e Creatinina não apresentaram diferenças estatisticamente significativas para os diversos grupos estudados, e acham-se apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Valores médios obtidos para as características bioquímico-séricas em camundongos (n=39). UNESP- Jaboticabal, 2008.

Grupo	ALT (U/ml)	FA (U/L)	Uréia (mg/dL)	Creat. (mg/dL)
1A	148,0 ab	46,99 a	62,29 ab	0,40 a
1B	198,7 ab	58,05 a	49,61 ab	0,50 a
2A	277,3 ab	41,46 a	66,37 ab	0,65 a
2B	443,3 a	49,76 a	76,79 a	0,60 a
3A	348,3 ab	41,46 a	51,31 ab	0,70 a
3B	107,3 b	78,78 a	71,58 ab	0,50 a
4A	273,2 ab	31,10 a	77,24 a	0,50 a
4B	178,6 ab	49,75 a	--	0,40 a
5A	288,1 ab	--	37,72 b	0,50 a
5B	402,7 ab	--	75,43 ab	0,60 a
Teste F	1,37ns	0,60ns	1,53ns	0,76ns
P	0,2541	0,7403	0,2276	0,6569

Médias seguidas de pelo menos uma mesma letra não são significativamente diferentes (ns).

ns- $p > 0,05$

1A e 1B – Grupos Controle (óleo)

2A e 2B – Grupos Branco (álcool 30)

3A e 3B – Grupos Tratados com Benzeno 6CH

4A e 4B – Grupos Tratados com Benzeno 12CH

5A e 5B – Grupos Tratados com Benzeno 30CH

-- não foram encontrados dados suficientes

5.5- Alterações Histopatológicas

5.5.1- Fígado e Rins

O exame microscópico das preparações histológicas do fígado e rins, dos animais experimentais, não apresentou alterações consideradas específicas. A arquitetura dos referidos órgãos foi bem preservada. Os achados foram comuns tanto aos animais tratados quanto aos controle, e as alterações inespecíficas estão ilustradas na Figura 2.

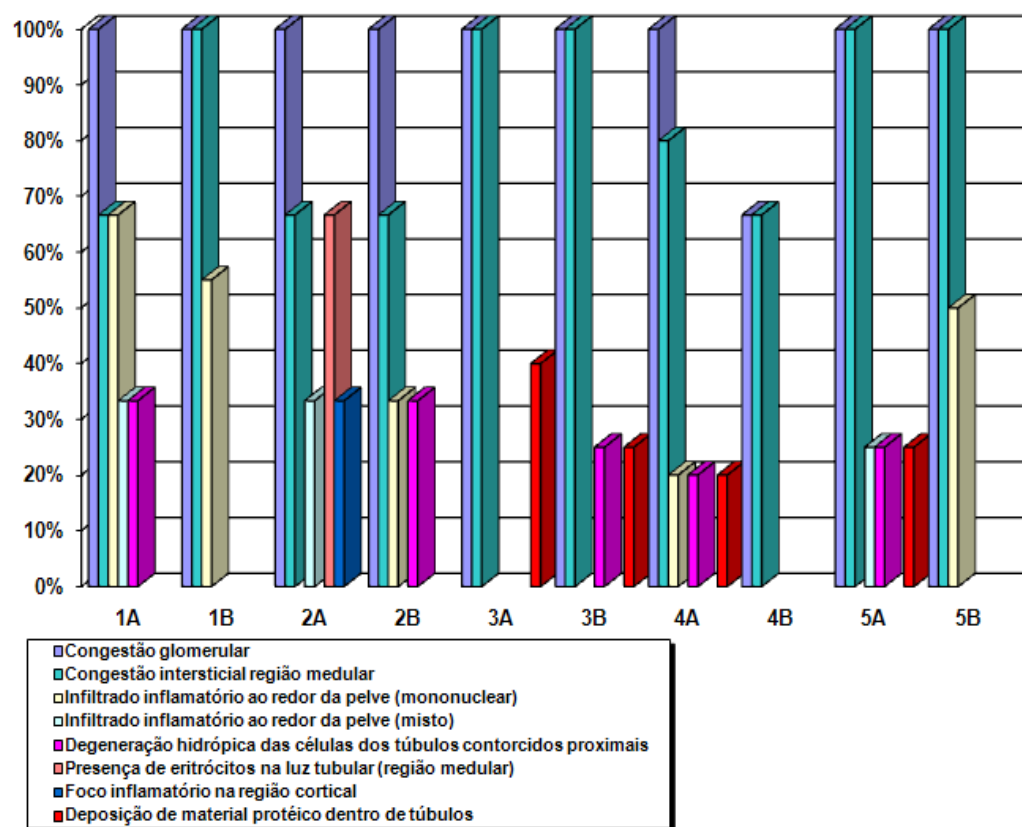


Figura 2- Representação gráfica dos achados histológicos nos rins dos animais estudados. UNESP- Jaboticabal, 2008.

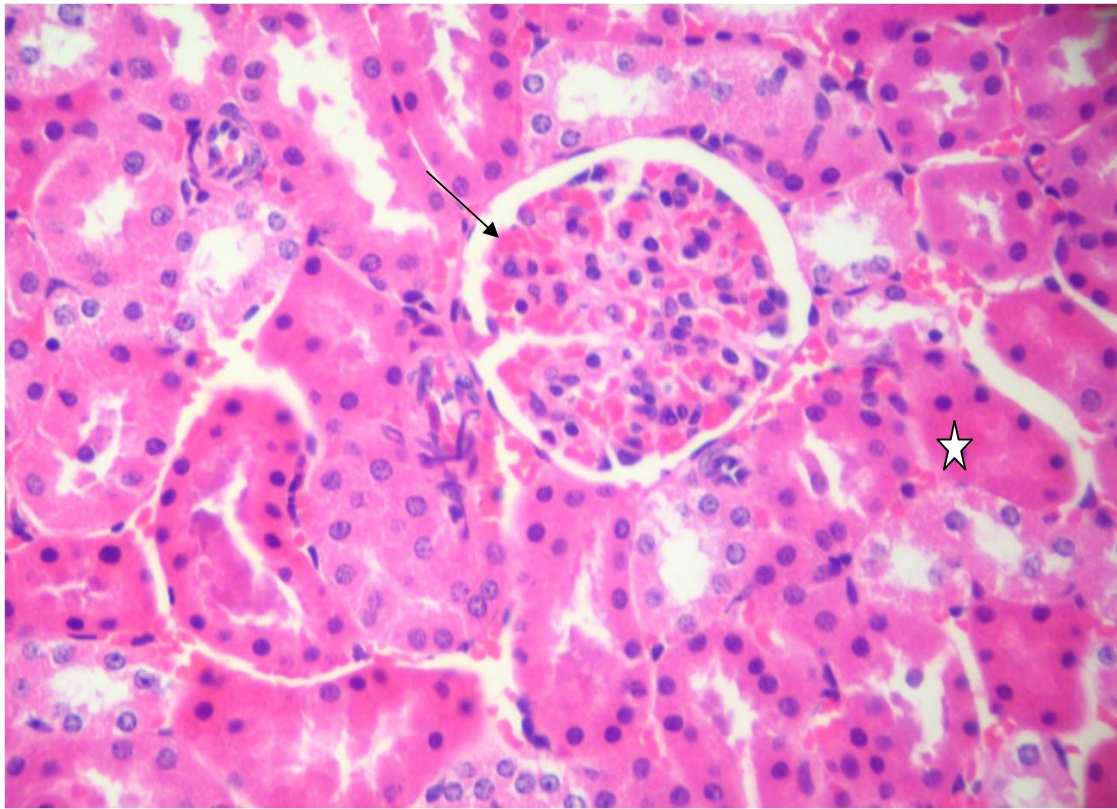


Figura 3. Fotomicrografia do rim de camundongo (HE, obj. 40X). Observar congestão glomerular (seta) e degeneração hidrópica tubular (*) UNESP- Jaboticabal, 2008.

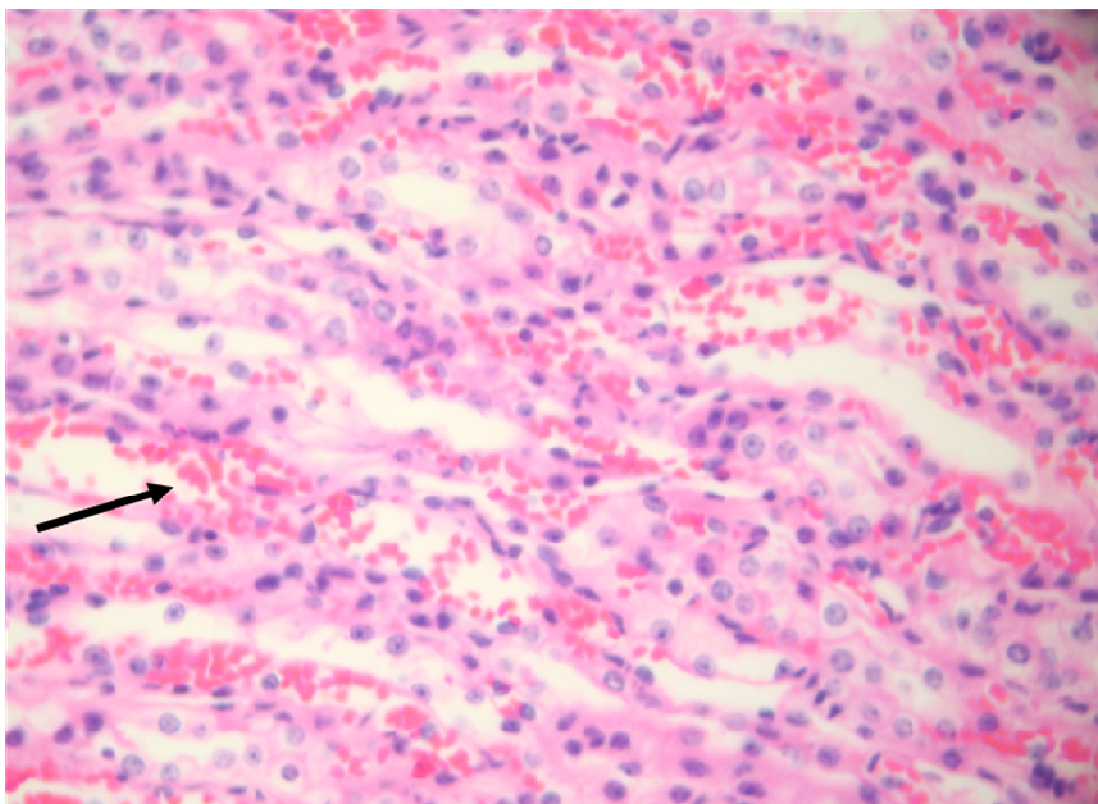


Figura 4. Fotomicrografia de rim de camundongo, (HE, OBJ.40X). Notar a presença de eritrócitos no interior dos túbulos contorcidos distais. UNESP- Jaboticabal, 2008.

Os achados histopatológicos hepáticos dos animais estudados revelaram a presença de degeneração hidrópica difusa e infiltrado inflamatório em 100% dos animais tratados e controle (n=39). Os outros achados histológicos hepáticos estão demonstrados nas figuras 5 e 6.

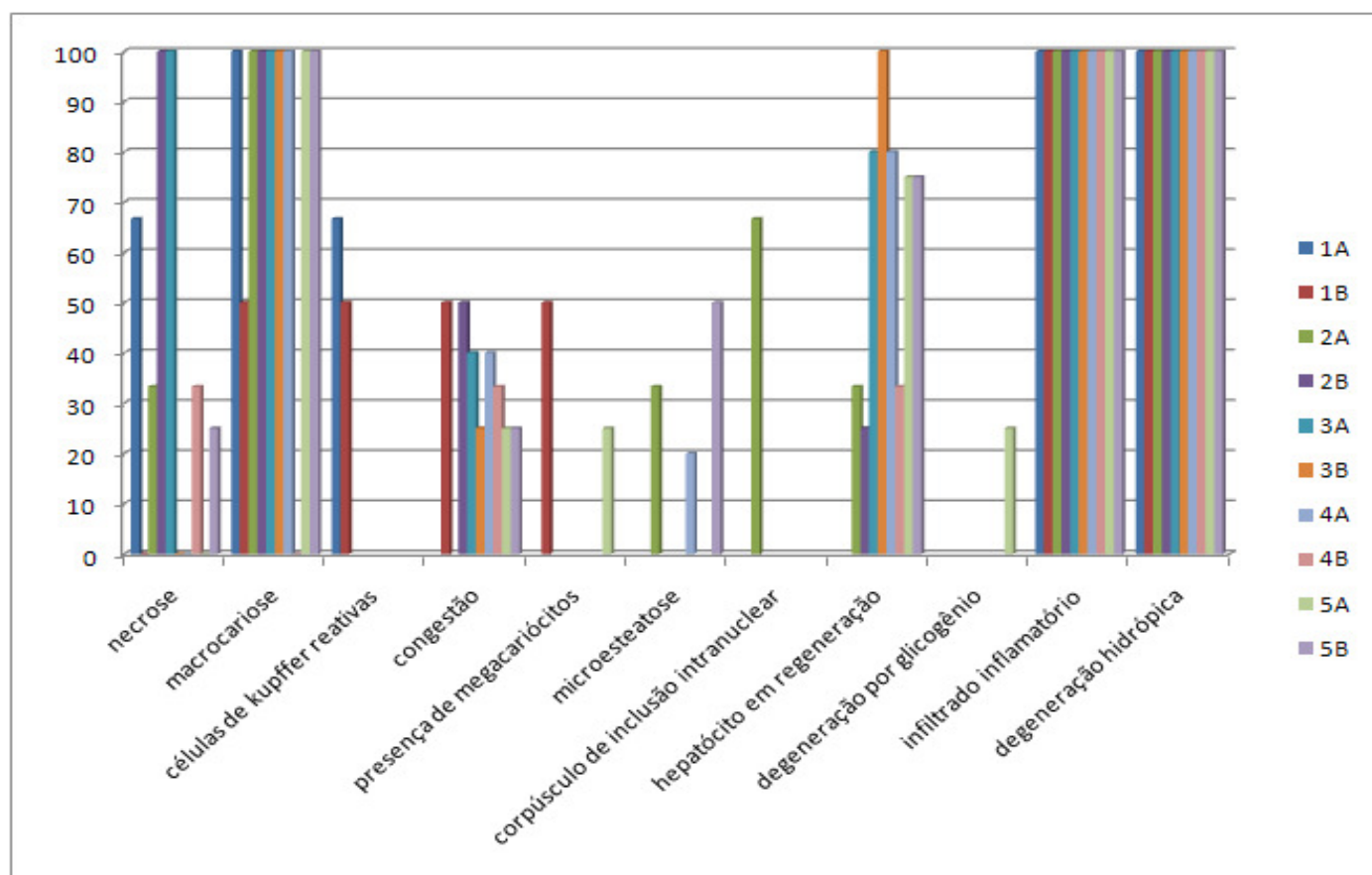


Figura 5- Achados histológicos hepáticos em animais tratados e controle, em porcentagem. UNESP- Jaboticabal, 2008.

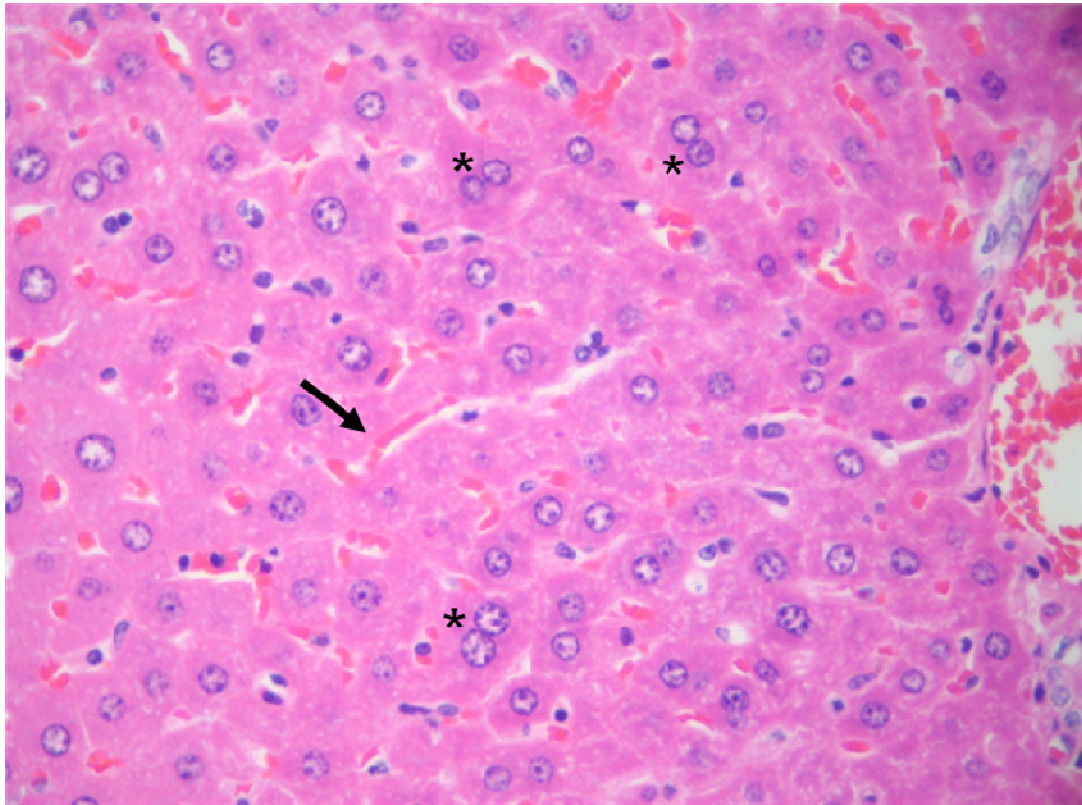


Figura 6. Fotomicrografia do fígado de camundongo, (HE, obj. 40X). Congestão sinusoidal (seta) e hepatócitos em regeneração (*). UNESP- Jaboticabal, 2008.

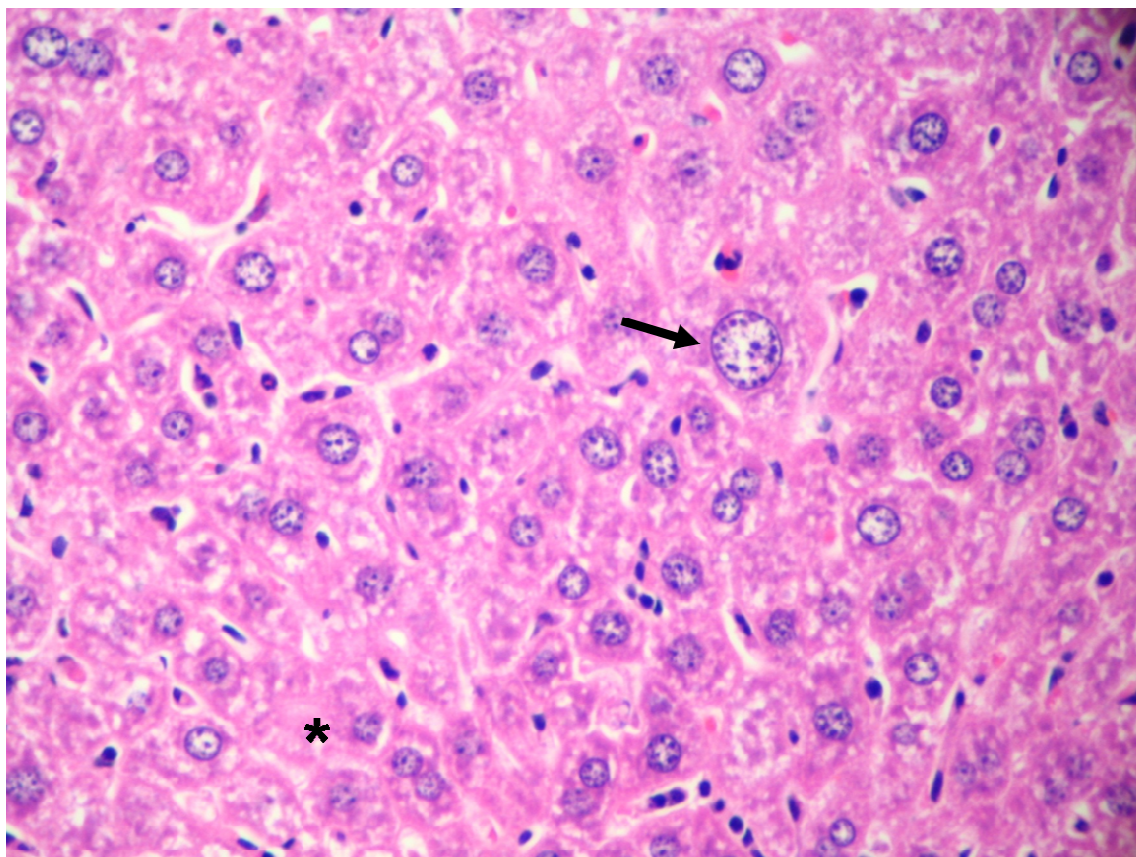


Figura 7. Fotomicrografia do fígado de camundongo, (HE, obj. 40X). Megalocitose (seta) e tumefação de hepatócitos (*), caracterizando degeneração hidrópica. UNESP- Jaboticabal, 2008.

5.5.2- Medula Óssea

A análise histológica da medula óssea esternal, colhida após o término do experimento, não mostrou diferença na celularidade entre os animais tratados e os controle. A quantidade de gordura estava dentro da normalidade.

As três linhagens celulares- (hemácias, leucócitos e plaquetas)- foram encontradas, sendo que, em alguns animais, houve predominância de neutrófilos bastonetes(fig. 8).

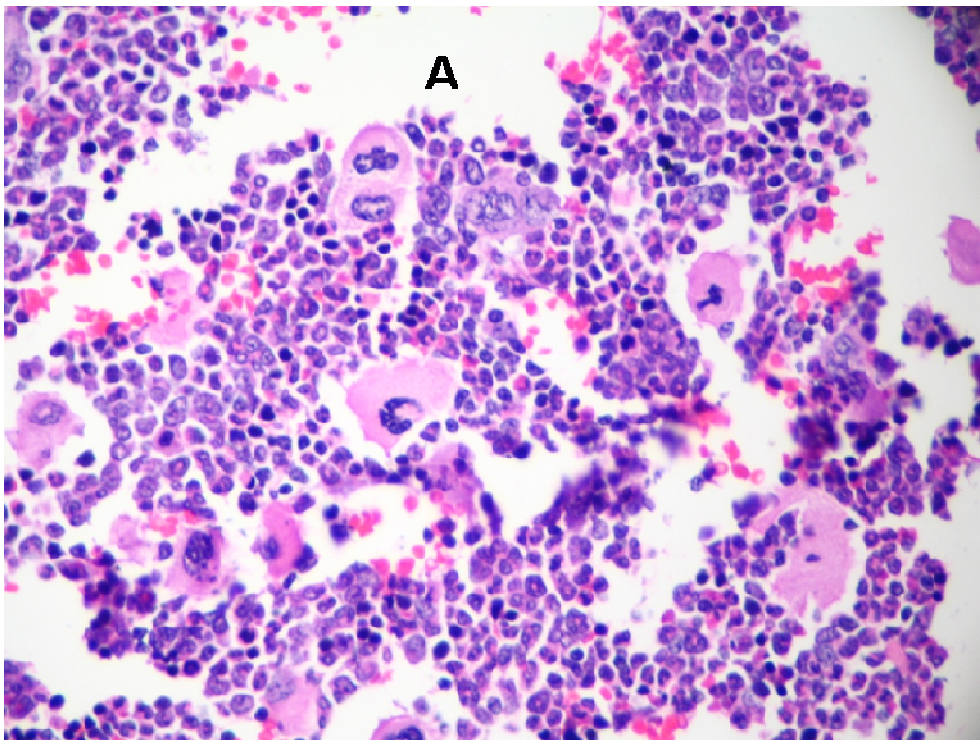


Fig 8. Fotomicrografia de medula óssea de camundongo, (HE, obj. 40x). As linhagens celulares (hemácias, leucócitos e plaquetas) encontram-se em proporção normal. UNESP, Jaboticabal, 2008.

5. DISCUSSÃO

A administração de benzeno, 3,0422 mL/Kg, via intra peritoneal, em camundongos levou a óbito 15 dos 39 animais estudados, o que correspondeu a 38,46%, concordando com os dados encontrados experimentalmente por SANTANA (1988).

Os sinais apresentados pelos animais, logo após a aplicação de 3,0422mL/Kg de benzeno, traduziram a neurotoxicidade do benzeno em casos de intoxicação aguda e confirmaram estudos realizados por outros autores (MIRANDA et al., 1998; ARCURI et al., 2005; PUMO et al., 2006) .

Dentre os grupos tratados, homeopaticamente, pode-se observar uma menor taxa de mortalidade. Sendo assim, pode-se supor que o medicamento homeopático, sobretudo Benzenum 12CH, conseguiu diminuir a DL₅₀. Aqui, vale ressaltar que os nossos resultados são concordantes com aqueles reportados por vários autores, cujos achados reforçam o papel protetor de uma substância preparada homeopaticamente contra o efeito tóxico da mesma (WURMSER, 1958; VISCHNIAC, 1965; CAMBAR et al., 1983; COTTE & BERNARD, 1983; BASTIDE & BOUDARD, 1994; MONCORVO et al., 1998; MOREIRA et al., 1999).

As características clínicas das intoxicações agudas e fatais são pouco consistentes, independente da toxina (MONCORVO et al., 1998). O animal evolui a óbito após um período de vertigem, anorexia e cólicas, além de ampla variedade de distúrbios neurológicos, incluindo-se convulsões atribuídas à encefalopatia hepática (KELLY, 1993).

Os camundongos tratados e controles foram pesados dois dias antes do início do tratamento, para que as doses pudessem ser calculadas e, para que pudessemos observar um parâmetro de alerta de exposição, eles foram pesados também no quinto, décimo segundo e décimo quinto dia de tratamento. Houve diferenças estatisticamente significativas entre as médias observadas. Isso se deve, muito provavelmente, à manipulação, uma vez que a substância tóxica ainda não havia sido injetada, exceto em doses infinitesimais, nos animais dos grupos 3, 4, 5; e também devido ao crescimento dos mesmos. Muitos fatores podem ter interferido nessas médias, os quais nós não podemos precisar

Diversos autores apontam alterações no quadro hematológico periférico, quando da exposição ao benzeno, as quais nós não encontramos, muito embora essas alterações sejam observadas em casos de benzolismo crônico (CREPET, 1979; SANTANA, 1988;

DESOILLE et al., 1991, VERRASTRO & MENDES, 1995; MIRANDA et al., 1998; ARCURI et al., 2005; COSTA, 2005).

Nossos resultados encontram-se em concordância com Silva (1985), quando salienta que as hemopatias causadas pelo benzeno são bastante conhecidas, entretanto, dado aos inúmeros trabalhos experimentais e estudos clínicos demonstrando resultados sempre controversos e polêmicos, uma vez que os transtornos sanguíneos não seguem uma mesma orientação biológica, o fato de não encontrarmos valores médios estaticamente significativos, não invalida nosso trabalho.

O quadro bioquímico sérico dos animais experimentais também não apresentou diferenças estatisticamente significativas, comparativamente aos controles, entre as médias observadas de ALT, FA, Uréia e Creatinina. Essas provas bioquímicas são empregadas, pelos pesquisadores, como coadjuvantes no diagnóstico e tratamento dos pacientes acometidos por benzolismo e em seus experimentos. Salientando que as alterações mais importantes ocorrem no quadro hematológico periférico e central (RUIZ et al., 1991, MIRANDA et al., 1998; ARCURI et al., 2005) .

As avaliações histológicas do fígado e rins, dos camundongos estudados, não evidenciaram lesões consideradas específicas da intoxicação por benzeno. Especulativamente, supõe-se que, a DL_{50} de benzeno, assim como o período de exposição ao mesmo, não foram suficientemente lesivos a tais tecidos. Estudos realizados por Ruiz (1987) e Moraes (1987), sobre a meia vida plasmática do benzeno, corroboram, de alguma maneira, com essa suposição. A pesquisa conduzida por Santana (1988), com benzolismo experimental crônico, em camundongos, também não revelou lesões estatisticamente significativas, ao estudo histológico do fígado e rins de camundongos.

A análise histológica da medula esternal dos camundongos experimentais não evidenciou hipocelularidade medular, mesmo diante do fato de que a medula óssea representa um importante sítio de depósito do benzeno, quando este é introduzido no

organismo (RUIZ, 1987). Considerando-se que a medula óssea esternal possua microambiente adequado à sustentação da hematopoese de mamíferos, notadamente dos camundongos (Santana, 1988), supõe-se que, a intoxicação aguda não tenha sido capaz de provocar tal alteração.

7. CONCLUSÕES

Diante do exposto, nas condições deste experimento e em face dos resultados obtidos, concluiu-se que:

- Os grupos de camundongos tratados homeopaticamente, sobretudo o grupo tratado com Benzenum 12 CH, demonstraram uma taxa de mortalidade menor quando comparada aos grupos controle e branco.

- O medicamento homeopático em questão, Benzenum, foi capaz de diminuir a mortalidade esperada para DL_{50} 3,0422 mL/Kg de benzeno, comprovando a Lei dos Semelhantes, um dos pilares da Homeopatia e objetivo maior do presente estudo.

8. REFERÊNCIAS*

AKSOY, M Different types of malignancies due to occupational exposure to benzene. A review of recent observations in **Turkey *Environmental Research***, 23: 181,1980.

AKSOY, M. Benzene as a leukemogenic and carcinogenic agent. ***American Journal of Industrial Medicine***, 8: 9, 1985.

ABFH- Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas. Manual de normas técnicas para Farmácia Homeopática, 3.ed. São Paulo: ABFH, 2003.

ARCURI, A.; COSTA, D.; MACHADO, J.; CARDOSO, L.; MAGRINI, R.; MARRA, V. Vigilância do risco químico módulo do Benzenismo. Versão para consulta pública. **Área técnica de Saúde do Trabalhador**, Ministério da Saúde, p,1-38, 2005.

AUGUSTO, L.G.S. **Estudo longitudinal e morfológico (medula óssea) Em pacientes com neutropenia secundária à exposição ocupacional crônica ao Benzeno**. Dissertação de Mestrado. Universidade de Campinas, Unicamp, 1992.

BASTIDE, M.; BOUDARD, F. Investigação científica em homeopatia. **Revista Portuguesa de Farmacologia**, v.44, n.3, p.127-38, 1994.

BENITES, N.R. Homeopatia. In: SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S.L., BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 3 ed., Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002, p. 700-8.

*ABNT – NBR 10520/NBR 14724/NBR 6023

BENATO, N. **Efeito comparativo entre medicamentos homeopáticos e drogas antiinflamatórias sobre a pleurisia experimental induzida por carragenina em ratos**. 2003. 64f. Dissertação (Mestrado em Patologia Animal)- Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias- Unesp- Câmpus de Jaboticabal, 2003.

BONNIVAIR, G. Les intoxications. **Homoeopathie Français**, v.59, n.6, p.323-333, 1971.

CAMBAR, J.; DESMOULIERE, A.; CAL, J.C.; GUILLEMAIN, J. Mise en lence de l'effectprotecteur de dilutions homeóphathiques de mercurius corrosivus vis-à-vis de La mortalité au chlorure mercurique chez las souris. **Ann. Homeó. Franç.**, 5, 1983.

CARLINI, E.A. A pesquisa em homeopatia. **Ciências e Cultura**, São Paulo, v.37, n.9, p.1482-1485, 1985.

CARVALHO, A.C. **Efeitos da Administração da Arnica montana (tintura-mãe e preparações UHD) na atividade de diferentes agentes flogísticos em ratos**. 2000. Dissertação (mestrado em medicina veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Paulista – UNIP, São Paulo, 2000.

COSTA, H. Normas de vigilância à saúde dos trabalhadores expostos ao Benzeno. In: **Acordo e Legislação sobre o Benzeno**. São Paulo: Fundacentro, 2005, p. 108- 26.

COTTE J.; BERNARD A. Effects de dilutions hahnemanniennes de *Mercurius corrosivus* sur la multiplicacion en culture de fobroblastes intoxiqués par Le chlorure mercurique. In : **Aspects de la Recherche en Homéopathie**. Paris:Editions Boiron; 1983, v.1.

CREPET, M. **Medicina del Lavoro**. Torino : Editrice Torinese, 1979. p. 643-7.

DEMARQUE, D. **Homeopatia: Medicina de Base Experimental**. 2. ed. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 2002, p. 13-31.

DESOILLE, H.; SCHERRER, J., TRUHAUT, R. **Precis de médecine du travail**. Paris : Masson, 1991. p. 515-27

ENDLER , P.C.; SCHULTE, J. **Ultra High Dilution: Physiology and Physics** London: Kluwe Academic Publishers, 1994, 268 p.

FARMACOPÉIA Homeopática Brasileira. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 1997. p.XI1-XI3.

FISHER, P.; HOUSE, I.; BELON, P.; TURNER, P. The influence of the homeopathic remedy Plumbum Metallicum on the excretion kinetics of lead ions. **Um an Toxicol.**, 6, 321-324, 1987.

FLURY, F. Moderne gewerbliche vergiftungen in pharmakologische toxikologische hinsicht. **Arch. Exp. Pathol. Pharmacol**, 138 : 65, 1928.

GOSSELIN, R.F.; SMITH, R.P.; HODGE, H.C. **Clinical toxicology of commercial products**. Baltimore : Williams and Wilkins, 1984. p. 2-151

HUNTER, C.G.; BLAIR, D. Benzene: pharmacokinetic studie in man. **Ann. Occup. Hyg.**,v.15, p. 193-9, 1972.

INFANTE, P. F.; WHITE, M.C. Projections of leukemia risk associated with occupational exposure to benzene. **Am. J. Ind. Med.**, (5-6) : 403-13, 1985.

KOSSAK-ROMANACH, A. **Homeopatia em 1000 conceitos**. 2.ed. São Paulo: Elcid, 1993. p.27, 447-455.

LINCH, A. L. **Biological monitoring for industrial chemical exposure control**. Cleveland : CRC Press, 1974. p. 87

MARINS, G.R. **Homeopatia: o que é e o que não é**. São Paulo: Editora Nacional, 1986. 87 p.

MIRANDA, C.R.; DIAS, C.R., OLIVEIRA, L.C.C.; PENA, P.G.L. Exposição ocupacional ao benzeno em trabalhadores do complexo petroquímico de Camaçari, Bahia. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 24,n. 89/90, p. 87-91, 1998.

MONCORVO, M.C.R.; SILVA, C.F.; SANTOS, S.T.A; EL-WARRAK,A.O.; SEBALHOS, S. Tratamento Homeopático da Hepatotoxicidade aguda induzida por Tetracloreto de carbono em coelhos. **Ciência Rural**, v.28, n.3, p.405-9,1998.

MORAES, E.C.F. Benzenismo: alterações não hematológicas. **Boletim da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v.9, p.124-28, 1987.

MOREIRA, H.M.; BIAGINI,M.; VASSILIEFF, I.; ALMEIDA, A.A.; KEMPINAS, W.G. Efeitos do acetato de chumbo diluído e dinamizado(preparação homeopática) no tratamento do Saturnismo. **Revista de Homeopatia APH**, v.64, n.1-4, p.39-44, 1999.

PUMO, R.L.; BELLIA, M.; NICOSIA, A.; MICALE, V.; DRAGO, F. Long-lasting neutrotoxicity of prenatal benzene acute exposure in rats. **Toxicology**, n.223, 227-34, 2006.

RINSKY, R.A. Benzene and Leukemia: an epidemiologic risk assessment. **Environmental Health Perspectives**, v. 82, p.189-191, 1987.

RUIZ, M. A.; VASSALO, J.; SOUZA, C. A. Morphologic study of the metalurgical industrial of Cubatão, São Paulo, Brazil. **Journal of Occupational Medicine**,v.1, n.33 p.81-83, 1991.

RUIZ, M.A ; AUGUSTO, L. G. S; VASSALLO, J.; VIGORITO, A.C.; LORAND – METZE, I. ; SOUZA, C.A. Bone Marrow Morphology In Neutropenic Patients Due To Chronic Exposition To Organic Solvents (Benzene) : Early Lesions **Pathology Research Practice**, n.190, p. 151-6, 1994.

RUSCH, S.M.; LEONG, B. K.; LASKIN, S. Benzene metabolism. **J. Toxicol. Environ. Health**, 2 : 23-36, 1977.

SANTANA, A.E. **Benzenismo Experimental, desenvolvimento da medula óssea ectópica**. 1988. Tese (Doutorado em Ciências). Faculdade de Medicina De Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP, Ribeirão Preto, 1988.

SANTOS, E. Ation hypoglycémiant de l'alloxane 6CH sur lês rats diabétiques alloxaniques. **Homeopathie**, n.3, p. 38-39, 1990.

TEIXEIRA, M.Z. O princípio da similitude na moderna farmacologia. **Revista de Homeopatia APH**, v.64, n. 1 ,2,3,4, p. 45- 50, 1999.

THOMPSON, W.R.; WEIL, C.S. On the construction of tables for moving average interpolation. **Biometrics**, (March): v.8, p.51-4, 1952

VERRASTRO, T.; MENDES, R. Sangue e Órgãos Formadores. In: MENDES, R. (Org.). Patologia do Trabalho. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 1995. p. 229-51

VIGLIANI, E. C. Leukemia associated with benzene exposure. **Annals of New York Academy Science**, 271 : 143-151, 1976.

VISCHNIAC, I. Influence des doses infinitésimales de Plomb sur l'évolution de l'intoxication au Plomb chez l'animal. **Homeopathie Français**, v.53, p.21-33, 1965.

WEIL, C.S. Tables for convenient calculation of median-effective dose (LD_{50} or ED_{50}) and instructions in their use. **Biometrics** (Sept):249-63, 1952,

WOOLTORTON, E. Concerns over lindane treatment for scabies and lice. **Canadian Medical Association Journal**, v.168, n.11, p.1447-8, 2003.

WURMSER, L. Influence des doses infinitesimales sur La cinétique des éliminations. **Homeó. Franç.**, n.39, p. 165-173, 1958.

YIN, S.N.; LI, G.L.; TAIN, F.D.;FU, Z.I.; JIN, C.; CHEN, Y.J.;LUO, S.J.;YE, P.Z.;ZHANG, J.Z.; WANG, G.C.; Leukaemia in benzene workers: a retrospective cohort study. **British Journal of Industrial Medicine** (Feb): v.44, n.2, p. 124–128, 1987.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)