

Dissertação

**VERIFICAÇÃO DO EFEITO DO CHELIDONIUM MAJUS D3 SOBRE A
HIPERCOLESTEROLEMIA EXPERIMENTALMENTE
INDUZIDA EM COELHOS**

José Carlos Pereira Jotz

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA

Programa de Pós-Graduação em Medicina

Área de Concentração: Cardiologia e Ciências da Saúde

**VERIFICAÇÃO DO EFEITO DO CHELIDONIUM MAJUS D3 SOBRE
A HIPERCOLESTEROLEMIA EXPERIMENTALMENTE
INDUZIDA EM COELHOS**

Autor: José Carlos Pereira Jotz

Orientador: Prof. Dr. Carlos Antônio Mascia Gottschall

Co-Orientador: Prof. Dr. Honório Sampaio Menezes

*Dissertação submetida como requisito para a
obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, Área de
Concentração: Ciências da Saúde, da Fundação
Universitária de Cardiologia / Instituto de
Cardiologia do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as pessoas *que de uma forma ou outra contribuíram para que ele tenha sido realizado. Em especial às pessoas abaixo:*

- *À Cristina, minha esposa, amiga, companheira, a mulher que amo e que escolhi para me acompanhar nesta encarnação.*
- *Aos meus filhos Maitê e Matheus, que estiveram sempre me acompanhando, entendendo a minha distância em certos momentos a fim de concluir esta pesquisa.*
- *Aos meus pais José Antônio e Cléa Dóris, meus irmãos Geraldo e Adriana e meus avós Décio (in memoriam) e Eleonora, que mesmo a distância sempre torceram pelo meu sucesso.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Antônio Mascia Gottschall, Professor do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul pelo apoio, conhecimento transmitido nas aulas durante o mestrado e por ter me aceito como orientando.

Ao Prof. Dr. Honório Sampaio Menezes, Professor Pesquisador do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul pelo incentivo, auxílio ao longo da construção do texto e por ter me mostrado o caminho a seguir com sua capacidade técnica e seu companheirismo.

A Maria de Fátima Teixeira Marimon, farmacêutica responsável da Farmácia Belladona pelo apoio na realização deste projeto, inclusive com o fornecimento dos medicamentos a serem testados durante o experimento, e pela sua amizade.

Ao Dr. João Sampaio Menezes, farmacêutico responsável pelo Laboratório Cediclín, pelo auxílio na realização dos exames laboratoriais.

Aos coelhos utilizados no experimento, pois graças a eles pudemos evoluir um pouco mais na pesquisa com medicamentos homeopáticos.

SUMÁRIO

BASE TEÓRICA.....	1
1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	1
1.1 DISLIPIDEMIA	1
1.2 HOMEOPATIA	14
1.3 <i>CHELIDONIUM MAJUS</i>	20
1.4 ESCOLHA DO MODELO APROPRIADO	25
JUSTIFICATIVA, HIPÓTESES E OBJETIVOS	27
2 JUSTIFICATIVA.....	28
3 HIPÓTESES	29
4 OBJETIVOS	30
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL	30
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO.....	31
EFEITO DO CHELIDONIUM MAJUS D3 SOBRE A HIPERCOLESTEROLEMIA EXPERIMENTALMENTE INDUZIDA EM COELHOS	32
RESUMO.....	33
ABSTRACT.....	35
INTRODUÇÃO	37
MATERIAL E MÉTODOS	38
RESULTADOS.....	41
DISCUSSÃO	45
CONCLUSÃO	50
APÊNDICE	51
1 – DESENHO, AMOSTRA, PROCEDIMENTO	52
2 – PRINCÍPIOS ÉTICOS	59
3 – DESCRIÇÃO DA ANÁLISE ESTATÍSTICA	57
4 – TABELAS, QUADROS E GRAFICOS DETALHADOS DOS RESULTADOS	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
REFERÊNCIAS DA BASE TEÓRICA (A)	68
REFERÊNCIAS DO ARTIGO (B)	74

BASE TEÓRICA

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 DISLIPIDEMIA

1.1.1 Definição

Existe dislipidemia quando os lipídeos séricos alcançam níveis associados com um aumento de risco cardiovascular. Michelon e Moriguchi ^{1A} referem que "o termo dislipidemia é preferível ao termo hiperlipidemia, uma vez que as anormalidades podem ser tanto de natureza quantitativa como qualitativa e particularmente no caso do HDL-colesterol (HDL-c) a anormalidade se relaciona às baixas concentrações".

Existe um consenso, a partir da observação de dados clínicos, epidemiológicos e anatomopatológicos, de que existe relação entre as dislipidemias (de forma geral) e a doença arterial aterosclerótica, especialmente a coronariana (DAC) ^{1-6, 7A}. Podemos classificar as dislipidemias dentro dos maiores fatores de risco para doenças cardiovasculares. Os números indicam que aproximadamente 25% das mortes no mundo todo são provocadas por doenças cardiovasculares, principalmente a doença arterial coronariana (DAC) ^{1A}.

Entre os fatores de risco cardiovascular clássicos podemos citar a hipercolesterolemia, mais especificamente o LDL colesterol (LDL-c) elevado, a hipertensão arterial, o tabagismo, a obesidade, o sedentarismo, dietas ricas em

ácidos graxos saturados, entre outros. Entre os novos fatores de risco cardiovascular temos a hipertrigliceridemia, a hipertrofia do ventrículo esquerdo, o fibrinogênio aumentado, estresse oxidativo entre outros ^{6A}.

Além disso, também tem sido demonstrado a possibilidade de redução da mortalidade e morbidade por DAC ao ser feito um controle sobre o colesterolemia. Esta redução têm sido demonstrada em estudos que desenvolvem intervenções terapêuticas como utilização de fármacos e modificações nos hábitos alimentares ^{2-3, 7-8A}.

A discussão atualmente já não se concentra mais na validade ou não de tratar as dislipidemias, mas sim quando e como tratá-las mais adequadamente.

1.1.2 Fisiopatologia

Os principais lipídios para o ser humano presentes no plasma sanguíneo são os ácidos graxos, os triglicerídios (TG), os fosfolipídios e o colesterol ^{2-3, 7A}. Os ácidos graxos podem ser saturados e mono ou poliinsaturados ^{7A}. A maioria pode ser sintetizada pelo fígado, com exceção do ácido linolêico e do ácido araquidônico ^{2A}. Os TG são a forma de armazenar energia mais importante do organismo, formando depósitos no tecido adiposo e muscular. Os fosfolipídios têm a função primordial de formar a estrutura básica das membranas celulares ^{7A}. O colesterol é importante como precursor dos ácidos biliares, hormônios esteróides e da vitamina D, além de ter importante função nas membranas celulares ^{2-3, 7A}.

Os lipídios podem ter origem endógenas (síntese interna) ou exógenas (alimentação) ^{2A}. Por serem parcialmente insolúveis no meio aquoso, os lipídios

são transportados no organismo sob forma de partículas que são chamadas de lipoproteínas ^{3A}. Estas lipoproteínas são compostas por lipídios e proteínas, as chamadas apolipoproteínas. Existem quatro grandes classes de lipoproteínas: as maiores, ricas em TG – os quilomicrons – de origem intestinal; as lipoproteínas de densidade muito baixa – VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) – de origem hepática; as lipoproteínas de densidade baixa - LDL (*Low Density Lipoprotein*) e as lipoproteínas de densidade alta – HDL (*High Density Lipoprotein*), ambas ricas em colesterol ^{2-3, 7A}. Os quilomicrons respondem pelo transporte dos lipídios da dieta, enquanto VLDL e LDL pelo transporte dos lipídios de origem hepática ^{7A}.

O acúmulo de VLDL no plasma tem como consequência a hipertrigliceridemia, podendo ocorrer hiperlipidemia mista (hipertrigliceridemia associada a hipercolesterolemia). Já o acúmulo de LDL no sangue resulta em hipercolesterolemia. A maioria dos pacientes com hipercolesterolemia pertence ao grupo das hipercolesterolemias poligênicas, nas quais ocorre uma complexa interação de fatores genéticos e ambientais que determinam a concentração de LDL no sangue ^{7A}.

A aterosclerose é um processo dinâmico, que evolui a partir de um dano no endotélio, com características de reparação tecidual. A partir do dano, moléculas de adesão irão mediar a entrada de monócitos na direção do espaço intimal, que a seu turno englobarão lipoproteínas modificadas, principalmente LDL-c. A seguir mediadores inflamatórios são liberados na intima arterial, dando prosseguimento ao processo, formando a placa aterosclerótica ^{2-3, 7A}.

A elevação do colesterol sérico é o agente aterogênico principal. Sem haver alguma elevação principalmente nos níveis de LDL-c, a doença coronariana

é rara, até mesmo quando outros fatores de risco estão presentes ^{10A}.

Segundo Armaganijan ^{11A} “várias evidências têm sugerido que a hipertrigliceridemia e mais precisamente as lipoproteínas remanescentes são importantes fatores de risco para doença cardiocirculatória. O metabolismo das lipoproteínas ricas em TG e a composição apoprotéica das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-c) e intermediárias (LDL-c) foram fundamentais para esclarecer os mecanismos aterogênicos das lipoproteínas remanescentes”.

1.1.3 Avaliação

É recomendável que os adultos com idade superior a 20 anos, nos casos em que os exames laboratoriais sejam normais, tenham o seu perfil lipídico avaliado pelo menos a cada cinco anos. Está indicada a avaliação de pacientes menores de 20 anos quando houver uma das seguintes situações:

1. ascendentes (avós, pais, tios) irmãos e primos de primeiro grau com DAC e / ou doença cerebrovascular e / ou periférica antes dos 55 anos para o sexo masculino e dos 65 anos para o sexo feminino;
2. parentes próximos com colesterol total (CT) > 300 mg/dL ou TG > 400 mg/dL;
3. existência de quadro de obesidade, xantomatose, pancreatite aguda ou outros fatores de risco para DAC.

Devem ser avaliadas as seguintes lipoproteínas: CT, HDL-c e TG. O LDL-c pode ser calculado pela fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - \text{TG} / 5 \text{ }^{4-5, 8-9A}.$$

Na fórmula acima o $TG / 5$ corresponde ao colesterol ligado ao VLDL-c. Esta fórmula não deve ser empregada quando o nível de TG for maior ou igual a 400 mg/dL ^{5, 8-9A}. A coleta deve ser realizada em jejum, já que para determinar os TG é necessário um jejum de 9 a 12 horas. Para determinação dos demais itens não é necessário jejum ^{1A}.

1.1.4 Diagnóstico

Segundo Bertolami ^{8A} “o diagnóstico da dislipidemia se baseia quase que exclusivamente na determinação laboratorial dos lipídios plasmáticos. Nas hiperlipidemias mais graves, geralmente de caráter familiar, podem ocorrer manifestações clínicas como acúmulos lipídicos (colesterol ou triglicérides) em vários tecidos (olhos, pele, tendões e sistema nervoso), visíveis externamente, permitindo dessa forma a suspeita da alteração lipídica, antes das determinações laboratoriais”. Assim, história e exame físico são importantes para avaliação dos fatores de risco coronariano e a presença de doença vascular aterosclerótica, pancreatite, xantomas e xantelasma ^{4A}.

A apresentação laboratorial das dislipidemias se resume a quatro situações:

1. valores aumentados de CT ou hipercolesterolemia isolada;
2. valores aumentados dos TG ou hipertrigliceridemia isolada;
3. valores aumentados do CT e dos TG ou hiperlipidemia mista;
4. valores diminuídos do HDL-c isoladamente ou em associação a alterações do LDL-c e / ou dos TG ^{2-3, 5, 7-9A}.

Os valores de referência do perfil lipídico para adultos, com idade superior aos 20 anos de idade, de acordo com as III Diretrizes de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose, estão expressos na tabela 1, em mg/dL: ^{7A}

Tabela 1 – Valores de referência para o diagnóstico das dislipidemias nos adultos, com idade superior aos 20 anos (em mg/dL).

Lipídios	Valores	Categoria
CT	< 200	Ótimo
	200 – 239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-c	< 100	Ótimo
	100 – 129	Desejável
	130 – 159	Limítrofe
	160 – 189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-c	< 40	Baixo
	> 60	Alto
TG	< 150	Ótimo
	150 – 200	Limítrofe
	200 – 499	Alto
	≥ 500	Muito alto

1.1.5 Prevenção e determinação de risco

Conforme o I e II Consenso Brasileiro sobre dislipidemia ^{2-3A}, a associação entre dislipidemias e aterosclerose é amplamente aceita pela comunidade científica. Através de estudos anatomopatológicos, experimentais, epidemiológicos e clínicos, foram obtidos dados que permitiam estabelecer com segurança esta relação, utilizando para análise valores bioquímicos das dosagens

diretas de CT, TG e HDL-c e através da determinação indireta do LDL-c. Alguns estudos epidemiológicos, como os de Framingham e MRFIT, estabeleceram uma relação direta entre os valores de CT e morbidade e mortalidade por DAC. Através de observações clínicas constatou-se a precocidade e a elevada incidência de DAC em portadores de hipercolesterolemia familiar (400mg/dL), nos quais os valores do CT são elevados. Quando se consegue obter reduções do LDL-c, pode-se retardar ou inibir o desenvolvimento da arteriosclerose ou até mesmo propiciar a sua regressão. Os estudos epidemiológicos que avaliaram a determinação do HDL-c demonstraram que os mesmos são um fator de risco independente e de associação inversa com DAC.

De acordo com o NCEP-III ^{12A} a prevenção primária oferece uma grande oportunidade de reduzir a incidência de DAC. A meta do LDL-c na prevenção primária depende do risco absoluto do indivíduo para DAC. Desta forma, quanto maior o risco, menor o valor desejado para o LDL-c. As mudanças no estilo de vida são a base terapêutica da prevenção primária.

Segundo Novazzi ^{9A} “os níveis elevados de LDL-c, a presença de doença aterosclerótica e outros fatores de risco nos permitem estimar o risco cardiovascular de pacientes ou populações, determinando a intensidade da abordagem terapêutica a ser adotada”. Assim podemos classificar os pacientes em:

- Pacientes de baixo risco: aqueles que não apresentam outros fatores de risco associados ao aumento de LDL-c.
- Pacientes de alto risco: aqueles que apresentam elevados níveis de LDL-c associado a múltiplos fatores de risco.

- Pacientes de altíssimo risco: aqueles pacientes que são comprovadamente portadores de doença aterosclerótica, seja ela insuficiência coronária, doença aterosclerótica carotídea sintomática ou insuficiência vascular cerebral ou periférica;

As recomendações propostas de metas lipídicas para cada um dos grupos citados, segundo o Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia ^{7A} são as seguintes:

- Pacientes de baixo risco: prevenção primária meta: LDL-c < 130mg/dL, entretanto tolera-se LDL-c até 160mg/dL. O perfil desejado é CT < 200mg/dL, HDL-c > 40mg/dL e TG < 150mg/dL. A recomendação para prevenção e perfil é aceitável, mas com ressalvas, com nível de evidência baseado em poucos estudos randomizados, controlados, de médio porte ou metanálises de vários estudos desta natureza.

- Pacientes de alto risco: prevenção primária meta: LDL-c < 130mg/dL, entretanto tolera-se LDL-c até 160mg/dL. A recomendação para prevenção do LDL-c é conclusiva, com nível de evidência baseado em múltiplos estudos randomizados, controlados, com poder estatístico adequado. O perfil desejado é CT < 200mg/dL, HDL-c > 40mg/dL e TG < 150mg/dL. A recomendação para HDL-c e TG é aceitável, mas com ressalvas, com nível de evidência baseado em poucos estudos randomizados, controlados, de médio porte ou metanálises de vários estudos desta natureza.

- Pacientes de altíssimo risco: prevenção primária de alto risco e prevenção secundária meta: LDL-c < 100mg/dL. A recomendação para LDL-c é conclusiva, com nível de evidência baseado em múltiplos estudos randomizados, controlados, com poder estatístico adequado. O perfil desejado é CT < 200mg/dL, HDL-c >

40mg/dL (HDL-c > 45mg/dL em diabéticos) e TG < 150mg/dL. A recomendação para HDL-c e TG é aceitável, mas com ressalvas, com nível de evidência baseado em poucos estudos randomizados, controlados, de médio porte ou metanálises de vários estudos desta natureza.

O nível de LDL-c < 100 mg/dL é considerado como ótimo ^{9, 12A} sendo especificado como o objetivo na prevenção secundária.

O LDL-c é identificado como a lipoproteína com maior capacidade aterogênica e contém 60 a 70% CT. Observa-se em estudos clínicos que a redução do LDL-c diminui tanto a incidência como a mortalidade por doença arterial coronariana, contribuindo ainda para a queda da mortalidade total. O HDL-c contém 20% a 30% do CT e seus níveis são inversamente correlacionados com o risco de doença cardiovascular. O VLDL-c é largamente composto de triglicérides e contém 10% a 15% do CT ^{4A}.

O tratamento das dislipidemias não deverá ser isolado, nem na prevenção primária como na secundária, mas combinado aos cuidados com outros fatores de risco cardiovasculares presentes.

1.1.6 Classificação

Podemos classificar as dislipidemias em primárias e secundárias. Quando as alterações ocorrem por defeitos genéticos são classificadas como distúrbios primários do metabolismo lipídico ^{4-5A}. Devemos, em primeiro lugar, excluir as causas secundárias. Estas são causadas por doenças como o diabetes mellitus, o hipotireoidismo, o abuso de álcool, a obesidade, levando a um aumento nas concentrações de lipoproteínas ^{1, 4-5A}. O uso de alguns medicamentos também pode afetar os lipídios séricos. Por exemplo, podemos citar os corticosteróides

que podem aumentar o colesterol e triglicerídios. Além daqueles também influenciam outras drogas como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valpróico, estrogênio, etc ^{1A}.

1.1.7 Medidas não farmacológicas

Michelon e Moriguchi ^{1A} afirmam que “as medidas não farmacológicas irão auxiliar não apenas na redução do LDL-c, mas também do risco cardiovascular. Isso se deve a mecanismos como o aumento do HDL-c, redução do TG, redução da pressão arterial e melhora da tolerância à glicose”. Entre as medidas não farmacológicas mais utilizadas podemos citar:

- Mudança no estilo de vida – o paciente deve abandonar hábitos inadequados, como o tabagismo, e fazer um controle do peso corporal, evitando excessos alimentares e procurando fazer exercícios físicos regulares ^{1A}.
- Manutenção de uma dieta saudável – que além de auxiliar na redução de peso, colabora para o controle da pressão arterial e dos níveis de colesterol e glicose. Como exemplo de orientação alimentar adequada é importante reduzir a ingestão de gordura total, substituindo as gorduras saturadas por gorduras mono-insaturadas e poliinsaturadas de fontes vegetais ou marinhas. Além disso, deve-se aumentar a ingestão de frutas, cereais e vegetais, reduzindo assim a quantidade total de calorias (principalmente se for necessário haver redução de peso). O cuidado com o uso de sal e álcool se faz importante quando existe uma elevação nos níveis pressóricos. A dieta é de fundamental importância para o sucesso terapêutico, mesmo quando é necessária a adição de um

fármaco ao tratamento ^{1A}. Uma alimentação com índices mais baixos de gordura é recomendada para diminuir o risco de doença cardiovascular e auxiliar no controle de peso ^{13A}. A importância da dieta no controle das dislipidemias tem sido demonstrada em vários estudos. Vários itens são apontados como substâncias protetoras, entre eles os ácidos graxos mono e poliinsaturados, as vitaminas antioxidantes e as fibras solúveis, pois atuam diminuindo os níveis séricos dos lipídios. Para que o tratamento e / ou a prevenção do colesterol elevado tenham êxito, considerando haver uma base genética que determina a resposta individual de cada ser humano à dieta, é indispensável manter um controle alimentar ^{2A}.

- Atividade física – medida importante para que se consiga o controle do peso corporal e essencial na modificação dos outros fatores de risco cardiovascular. Além de proporcionar uma melhora no bem-estar geral do indivíduo, aumenta o HDL-c e diminui os TG. Devem ser incentivados exercícios aeróbicos como caminhada ou natação, durante pelo menos 20 a 30 minutos, quatro a cinco vezes por semana ^{1A}. Pacientes sedentários devem, no entanto, ser orientados a realizar exercícios aeróbicos em níveis modestos, de forma regular, como caminhada, corrida lenta ou natação, por 30 a 45 minutos, três vezes por semana ^{14A}.
- Controle da pressão arterial – os níveis de pressão arterial deverão ser mantidos abaixo de 140/90 mmHg naquelas pessoas com DAC estabelecida ^{1A}. Um exercício, mesmo suave, pode baixar a pressão

arterial sistólica em cerca de 4 a 8 mmHg ^{15-16A}. No entanto, exercícios isométricos como levantamento de peso podem ter um efeito pressor e devem ser evitados, principalmente por aqueles que já apresentam sinais de aumento nos níveis pressóricos. Se estes níveis forem muito elevados, o exercício físico pesado deve ser desencorajado ou prorrogado até que um tratamento farmacológico apropriado seja instituído e comece a fazer efeito ^{17A}. O estudo clínico DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), que tinha por objetivo o estímulo de uma alimentação rica em produtos com baixas gorduras diárias e redução de gordura saturada, gordura total e colesterol, além de aumento na ingestão de vegetais e frutas, demonstrou uma substancial diminuição da pressão arterial em indivíduos hipertensos e normotensos ^{18-19A}. Quando este objetivo não conseguir ser atingido através das mudanças no estilo de vida, o tratamento farmacológico deverá ser iniciado ^{1A}.

- Controle dos lipídeos - a decisão de tratamento deve ter como base a média de pelo menos duas determinações de LDL-c efetuadas num intervalo de uma a oito semanas quando a primeira determinação for alterada. Caso ocorra uma diferença em mais de 30 mg/dL de LDL-c entre os dois primeiros testes, deverá ser realizado um terceiro e a média dos três testes definirá a orientação terapêutica. Nos pacientes sem DAC estabelecida (prevenção primária) inicia-se o tratamento apenas com medidas não farmacológicas, como dieta com redução de gorduras saturadas e colesterol, controle do peso e aumento da atividade física. Aqueles pacientes que apresentam DAC (prevenção

secundária) terão como limite os níveis de LDL-c em 100 mg/dL. Nos casos de valores superiores, com as medidas não farmacológicas do grupo anterior. No caso de valores de LDL-c iguais ou superiores a 130 mg/dL, o tratamento farmacológico deverá ser iniciado em conjunto com as medidas não farmacológicas para estes pacientes ^{1-3, 7A}.

Antes de começar a terapêutica farmacológica, as medidas não farmacológicas, principalmente a dietoterapia e programa de exercícios regulares, devem ser tentados por seis meses ou mais, com exceção dos pacientes com DAC estabelecida. Apesar disto, estas medidas não farmacológicas devem ser encorajadas e são de fundamental importância para o sucesso do tratamento farmacológico. Os medicamentos hipolipemiantes devem ser iniciados nos indivíduos com DAC ou risco estimado de DAC superior a 20% em dez anos sempre que a dieta isoladamente for insuficiente para atingir os objetivos ^{1A}.

Entre as classes de drogas hipolipemiantes mais utilizadas atualmente - as vastatinas, os fibratos, as resinas e o ácido nicotínico - as que apresentam evidências de maior eficácia e segurança, tanto ao nível da prevenção primária como na secundária, são as vastatinas. ^{1-3A}.

1.2 HOMEOPATIA

Apesar da homeopatia ser aceita no Brasil como uma especialidade médica pela Associação Médica Brasileira desde 1980, em outros países do mundo ainda é considerada como medicina alternativa. Uma das justificativas para tal situação é a falta de estudos que comprovem a sua eficácia. Mesmo assim, a utilização da homeopatia vem crescendo em procura, tanto no Brasil como em outros países, possivelmente como resultado da combinação de alguns fatores:

- procura pelos pacientes por um tratamento mais natural com menos efeitos colaterais;

- a necessidade de um tratamento economicamente mais acessível, já que hoje o custo de muitos medicamentos os torna inacessíveis a grande parte da população;

- interesse dos pacientes pelo fato de o tratamento homeopático ter como característica considerar a pessoa de uma forma completa, procurando perceber o paciente em seus aspectos físicos, mentais e gerais.

- o estabelecimento de uma boa relação médico-paciente, possivelmente devido à atenção dispensada pelo médico homeopata ao paciente, permitindo que o mesmo fale de todos os males que o perturbam.

Conforme explica Kossak-Romanach ^{20A}, “a palavra homeopatia, oriunda do grego *homoios* = semelhante e *páthos* = doença ou sofrimento, designa a ciência terapêutica baseada na lei natural de cura *Similia Similibus Curentur* ou *sejam os semelhantes curados pelos semelhantes*. Representa método que adapta para a totalidade sintomática do doente uma substância capaz de provocar experimentalmente em indivíduos aparentemente sadios, porém

sensíveis, um conjunto de alterações que permita confronto de semelhança entre este estado de doença artificial e o estado de doença natural desenvolvido pelo doente”.

A homeopatia baseia-se em alguns princípios: lei da semelhança, experimentação no homem sadio e diluição e dinamização dos medicamentos ^{20-21A}.

Também chamado de princípio da similitude ou da analogia, a lei da semelhança foi utilizada empiricamente na medicina desde tempos bastante remotos. Hahnemann teve como precursores Hipócrates e Paracelso, que com suas obras difundiram a lei dos semelhantes. No entanto, ele foi o descobridor do seu mecanismo de aplicação e sua utilização científica na cura dos doentes ^{21A}.

Qualquer substância capaz de provocar determinados sintomas num homem sadio, porém sensível, é capaz de curar, desde que em doses adequadas, um homem que apresente um quadro mórbido semelhante, com exceção das lesões irreversíveis. Se administrarmos uma substância em uma dose capaz de perturbar a homeostase orgânica, o organismo apresentará um grupo de sintomas relacionados à substância que está sendo testada. Esses sintomas são chamados de sintomas patogenéticos. Assim, patogenesia é o conjunto de sinais e sintomas, objetivos (físicos) e subjetivos (emocionais e mentais), que um organismo sadio apresenta ao experimentar determinada substância medicinal ^{20-21A}.

Conforme Fontes ^{22A} “a experimentação, também chamada experimentação patogenética, homeopática ou pura, é o procedimento de testar

substâncias medicinais em indivíduos sadios para elucidar os sintomas que irão refletir sua ação. Coube a Hahnemann, por meio do método experimental indutivo, pela análise minuciosa dos fenômenos, conferir ao princípio da semelhança o valor de uma lei natural. Quando administramos uma substância medicinal a um indivíduo e os sintomas resultantes são compilados, estamos registrando as manifestações específicas do organismo diante da agressão proporcionada por tal substância. Desse modo, revela-se a farmacodinâmica da substância testada”.

Hahnemann ^{23A} estipula nos parágrafos 63 e 64 do Organon, sua obra principal, o mecanismo de ação das drogas. Segundo ele, toda droga que produz uma certa alteração no estado de saúde do indivíduo o faz pela sua ação primária; a esta ação primária da droga o organismo opõe sua energia de conservação, chamada ação secundária ou reação, procurando neutralizar o distúrbio inicial.

Teixeira ^{24A} dá alguns exemplos deste efeito com algumas drogas largamente utilizadas pelos médicos atualmente. Entre eles cita o caso dos benzodiazepínicos, que têm como indicação terapêutica o controle da ansiedade. No entanto, como reação paradoxal pode apresentar excitação, nervosismo ou irritabilidade não habituais. Esta reação pode surgir em 2 ou 3 dias com benzodiazepinas de meia-vida intermediária ou curta, e entre 10 ou 20 dias com benzodiazepinas de meia-vida longa, em seguida à interrupção brusca de doses terapêuticas administradas de forma contínua durante vários meses.

Na experimentação com a droga mais concentrada, isto é, mais próxima da tintura inicial, observa-se principalmente o aparecimento de sintomas orgânicos

considerados decorrentes de ação primária. Nas experimentações com as drogas dinamizadas em potências mais altas dominam os efeitos secundários, com o aparecimento de sintomas mais emocionais ^{20A}.

Inicialmente Hahnemann empregava apenas doses diluídas dos medicamentos em água e álcool, não conseguindo produzir a agravação dos sintomas nem capaz de promover satisfatoriamente a reação orgânica. Deve-se entender agravação em homeopatia como o aumento de todos os sintomas importantes da doença que segue à administração do remédio específico, agravação esta tanto mais aparente quanto maior a similitude ao remédio escolhido ^{20A}. Após, além de diluir os medicamentos passa a imprimir agitações violentas chamadas por ele de *sucussões*. Com isto, além de diminuir a agravação dos sintomas e dos efeitos tóxicos das altas doses, obtinha aumento da reação orgânica. A este processo farmacotécnico que utiliza diluições infinitesimais e potencializadas pelas fortes agitações imprimidas na manipulação dos medicamentos homeopáticos, dá-se o nome de dinamização ^{20, 22A}.

Para preparar o medicamento homeopático na escala centesimal utiliza-se uma parte do insumo ativo (droga) e dilui-se em noventa e nove partes de insumo inerte (água e álcool). A seguir se imprime cem sucussões obtendo-se a 1ª dinamização centesimal hahnemanniana (1 CH). Para chegar na 2ª dinamização centesimal hahnemanianna (2CH) retira-se 1 parte da 1CH e dilui-se em noventa e nove partes de insumo inerte. E assim sucessivamente... Quando falamos de escala decimal, utilizamos uma parte do insumo ativo e diluímos em nove partes de insumo inerte. Procedemos a seguir as cem sucussões obtendo-se a 1ª dinamização decimal (D1). Para chegar na 2ª dinamização decimal (D2) retira-se

1 parte da D1 e dilui-se em nove partes de insumo inerte, fazendo logo após as cem succussões. Por fim, para chegar na dinamização decimal D3 retira-se uma parte da D2 e dilui-se em nove partes de insumo inerte, realizando as succussões 20, 22A.

Segundo Teixeira ^{25-26A} “é possível adaptar uma metodologia homeopática específica ao ensaio clínico do tipo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado, desde que se respeitem os pressupostos homeopáticos. Por outro lado, para que haja aceitação do meio acadêmico por este modelo homeopático específico, o rigor tanto metodológico como científico deve ser observado”.

Podemos localizar no “*index medicus*” artigos de pesquisa com medicamentos homeopáticos. Alguns trabalhos são realizados utilizando-se compostos medicamentosos (reunião de mais de um medicamento homeopático com ação semelhante num único medicamento) ^{27-29A}. Existe também pesquisa avaliando um medicamento específico procurando confirmar uma ação específica, seja em seres humanos como em animais ^{30-32A}.

Duas metanálises fizeram a avaliação da qualidade metodológica dos principais ensaios clínicos homeopáticos realizados em seres humanos nos últimos trinta anos, publicadas em periódicos médicos reconhecidos. Apesar das falhas metodológicas que puderam ser verificadas na maioria dos ensaios, em ambas os resultados foram favoráveis à homeopatia ^{33-34A}.

Linde *et al.* ^{33A} fizeram a avaliação de alguns ensaios clínicos homeopáticos duplo-cego já realizados, a fim de analisar se os resultados positivos encontrados na maioria deles eram efeito-placebo. Assim, relacionaram

os seguintes parâmetros como critérios de inclusão:

1. Ensaios duplo-cego (com um grupo controle recebendo placebo);
2. Randomização corretamente executada (distribuição aleatória dos pacientes);
3. Relatório escrito, publicado ou não;
4. Apresentação dos resultados corretamente descrita, a fim de se avaliar a efetividade do tratamento homeopático frente ao placebo.

Entre os 119 ensaios clínicos homeopáticos que se adequavam aos critérios de inclusão, somente 89 apresentaram características mínimas para serem avaliados. A avaliação da qualidade metodológica dos mesmos teve por base os dois primeiros itens anteriores, verificando se havia manipulação na exclusão de pacientes, fazendo a comparação dos grupos em relação à linha de base e adequação da análise estatística. A conclusão dos autores foi que os efeitos clínicos observados com o tratamento homeopático não eram consequência de efeito-placebo.

1.3 CHELIDONIUM MAJUS

Chelidonium majus é uma planta da família das papaveráceas, que há muito tempo vem sendo utilizada para tratamento de doenças como influenza, sarcoma, doenças bacterianas causadas por *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, etc, ^{35-36A}. Ela tem sido estudada por alguns autores ^{30-31, 35, 37-39A} observando as suas possibilidades de utilização. A respeito do assunto abordado na presente trabalho, encontramos apenas dois trabalhos publicados na literatura mundial, o que ainda não é suficiente para possibilitar o seu emprego na prática clínica diária ^{30-31A}.

1.3.1 Descrição

Chelidonium majus, é conhecida popularmente em diferentes idiomas com as seguintes denominações: greater celandine (inglês); celidonia, celidonia mayor, golondrinera ou hierba verruguera (espanhol); celidônia, cedronha ou erva andorinha (português); chelidonia, celidonia (italiano); chélidoine (francês) ou schöll, warzen (alemão) ^{36A}.

Tem sido utilizada em muitos países europeus e também na medicina chinesa. É a única espécie do gênero *Chelidoniaeae* na família *Papaveraceae*, a qual é rica em alcalóides. A planta contém muitos metabólitos secundários, sendo que os principais são a sanguinarina, chelidonina, cheleritrina, berberina, coptisina, muitos flavonóides e ácidos fenólicos ^{35-36A}.

Conforme Alonso ^{36A} “é uma planta que se caracteriza por apresentar uma altura entre 50 - 90 cm, caules aveludados, folhas verdes na face e verde-azuladas no verso, com lóbulos denteados. As flores são pequenas de cor amarelo intenso, que fazem sua aparição entre o inverno e o verão. Tem um fruto

capsular, verde, estreito. É originária das zonas temperadas e subárticas da Eurásia. Nos Estados Unidos ocupa praticamente toda a zona leste. Cresce em terrenos baldios, a beira dos caminhos, sobre os pés dos muros, margens dos bosques, jardins, parques e muito em locais habitados, preferentemente sítios não muito ensolarados”. Da planta pode ser utilizada com finalidade medicinal a raiz e a parte aérea. No látex identifica-se cerca de 30 alcalóides com características opiáceas, entre os que se destacam: chelidonia (principal), α -homochelidonina, cheleritrina, sanguinarina, berberina, estilopina e coptisina. Nas raízes a concentração é maior, com predomínio da chelidonina e coptisina. Historicamente, de acordo com a teoria das assinaturas, no tempo de Paracelso, o látex ao apresentar uma cor similar a da bÍlis, ou a raiz por ser de cor amarelada, fez com que se empregasse a planta em icterÍcias e em todo o tipo de doença hepática ^{35-36A}.

1.3.2 Ações farmacológicas

Como medicamento fitoterápico apresenta múltiplas ações biológicas: antitumoral, antiviral, antibacteriana, hepato-digestiva, antifúngica, sedativa no sistema nervoso central, antiverrugosa e efeitos antiinflamatórios, tanto em vivo como em vitro ^{35-36A}.

Alonso ^{36A} descreve que os derivados isoquinoleínicos geralmente exibem ações coleréticas e espasmolíticas sobre o músculo liso, principalmente em nível do trato hepato-biliar. As ações colagogas da berberina permitem o emprego da Celidonia associada à outras espécies vegetais com atividade colerética e colagoga, como alcachofra, boldo ou dente de leão. No entanto, sua ação por via oral é limitada pelo seu potencial tóxico.

Stickel *et al.* ^{37A} relatam dois casos de dano hepático agudo durante o consumo de *Chelidonium majus*. Foram excluídas todas as outras possibilidades de dano hepático agudo em ambos os pacientes. Num dos pacientes houve o reaparecimento rápido da hepatite colestática após o mesmo ter sofrido uma re-exposição involuntária.

Benninger *et al.* ^{38A} observaram 10 casos de hepatite aguda induzidas por preparações de *Chelidonium majus* (prescritas para distúrbios gástricos ou biliares). Houve casos de hepatite que variaram de suave a severo. Observou-se nítida colestase em 5 pacientes, porém sem o aparecimento de falência hepática. Foram excluídas outras possíveis causas de enfermidade hepática (viral, auto-imune, hereditária, álcool, e biliar secundária) através de testes laboratoriais e procedimentos de imagem. Da mesma forma amostras de biópsia hepática foram consistentes com distúrbio induzido por droga. Rápida recuperação foi observada em todos os pacientes ao proceder a descontinuidade do *Chelidonium majus*. Os níveis de enzimas hepáticas levaram de dois a seis meses para retornar ao normal.

Vahensieck *et al.* ^{39A} citam a ação do chelidonium sobre a colerese. Foram testados o extrato etanólico total, as frações fenólicas e alcaloidais da planta *Chelidonium majus* para verificar sua atividade colerética utilizando fígados perfundidos isolados de rato. Observou-se que o extrato total induziu significativamente a colerese elevando a quantidade do fluxo independente de ácido biliar. Descrevem uma fraca ação das frações fenólicas e alcaloidais isoladamente e como combinação, porém não de forma estatisticamente significativa.

Schultz *et al.* ^{40A} referem que quando a *Celidonia* é administrada a animais de forma experimental ocorre uma lenta, porém estável, elevação no fluxo biliar, a qual, acredita-se, ser o resultado mais de efeitos coleréticos do que de efeitos colecinéticos.

Durante a realização da revisão bibliográfica para esta pesquisa não foi localizado nenhum estudo na literatura mundial relacionando o uso de *chelidonium* como medicamento fitoterápico no sentido de reduzir o CT.

1.3.3 *Chelidonium majus* na homeopatia

São poucos os estudos publicados na literatura mundial, até o presente momento, apresentando o uso de *Chelidonium majus* como medicamento homeopático. Nas publicações médicas indexadas foi localizado apenas um trabalho ^{30A} em que se faz a avaliação das relações do medicamento homeopático *Chelidonium majus* com o colesterol, um artigo avaliando os níveis séricos de globulina em voluntários utilizando *Chelidonium majus* 6CH ^{31A} e uma pesquisa relacionando o potencial de proteção do *Chelidonium majus* como medicamento homeopático durante indução de hepatocarcinogênese em ratos ^{41A}. Outros artigos sobre o medicamento homeopático *Chelidonium majus* na literatura relacionam-se a uma descrição dos efeitos ou patogenesias do *Chelidonium majus* como medicamento homeopático.

Vakil *et al.* ^{31A} fizeram um estudo onde dez voluntários utilizaram 0,04 mL de *Chelidonium majus* 6CH por 21 dias, enquanto sete voluntários mantidos como controles utilizaram 0,04 mL de solução com 90% de etanol. O estudo foi cego simples. Amostras de sangue foram coletadas antes e após o experimento. As amostras de sangue foram analisadas para bilirrubinas totais, albumina, globulina,

CT, protrombina e TGP. Neste estudo apenas as globulinas séricas apresentaram um aumento de 58%, enquanto outros parâmetros não mostraram diferenças estatisticamente significativas.

Já Baumans *et al.*^{30A} utilizaram *Chelidonium majus* D3 em administração oral duas vezes por dia para coelhos. Os mesmos foram divididos em três grupos: um grupo com três coelhos com dieta livre de colesterol e dois grupos com sete coelhos e dieta com altos níveis de colesterol. Para os coelhos de um grupo foi dado duas vezes por dia um cubo de pão no qual foi dissolvido um tablete de 100 mg de Chelidonium D3. A potência D3 contém 0,1% da tintura mãe. Para os outros dois grupos foi dado apenas 1 cubo de pão duas vezes dia. No final do estudo os coelhos que consumiram os cubos com Chelidonium D3 exibiram uma concentração de CT significativamente menor comparada com o outro grupo.

1.4 ESCOLHA DO MODELO APROPRIADO

As críticas existentes em relação aos estudos desenhados para examinar os efeitos dos ácidos graxos nos seres humanos e nos animais são, principalmente, em relação à espécie participante, às dietas experimentais e ao delineamento do projeto experimental usado. O número de pessoas ou animais deve ser adequado para que se obtenha uma significância estatística. Estes devem ser reunidos apropriadamente (por ex. idade, sexo e responsividade ao colesterol). Teste de dieta deve ser bem controlado e apenas ácidos graxos de interesse devem variar entre os mesmos. É necessário que se tenha atenção para estes pontos para que se possa tirar conclusões significativas. A taxa absoluta da síntese de colesterol varia inversamente ao tamanho do animal ^{42A}.

Existem dois aspectos importantes para a escolha do modelo animal: primeiro, a taxa de síntese de colesterol hepático deve ser pequena quando comparada com a taxa total do animal; segundo, os animais não devem ser capazes de ativar a síntese de ácidos biliares em resposta ao teste da dieta de colesterol. Ratos e camundongos são espécies que têm uma alta razão da síntese em colesterol hepático e podem aumentar marcadamente esta razão de síntese de ácidos biliares, não podendo elevar sua concentração plasmática de lipoproteínas quando testado com a dieta de colesterol e de ácidos graxos. Eles respondem a este teste diminuindo a síntese hepática e regulando a produção hepática de ácidos biliares aumentando a produção. Desta forma a concentração de lipoproteína plasmática permanece relativamente inalterada. Esta é uma resposta diferente do homem. Assim, devem ser excluídos de estudos relevantes para comparação com humanos. Modelos animais com comportamentos similares aos humanos incluem hamsters, porcos da Índia, macacos e porcos. O coelho

está entre os modelos animais aceitáveis ^{43A}. Assim, o presente trabalho foi desenvolvido com coelhos, pois como no coelho a doença pode ser iniciada de forma relativamente rápida através de uma alimentação rica em colesterol, ele é usado como modelo favorito nos estudos da aterosclerose.

O nível plasmático natural do colesterol nos coelhos brancos é pequeno (1.3 mmol/L ou 50,18 mg/dL), porém, dependendo da dosagem, aumenta de duas a oito vezes quando sob dieta enriquecida com colesterol em 0,1 a 2% ^{44A}.

A resposta dos coelhos a uma dieta com colesterol é variada, já que alguns animais comportam-se como hipo-reatores (pequeno aumento no colesterol plasmático) e outros como hiperreatores (grande aumento no colesterol plasmático) ^{45A}.

JUSTIFICATIVA, HIPÓTESES E OBJETIVOS

2 JUSTIFICATIVA

Devido à prevalência das dislipidemias na população mundial, existe a necessidade de encontrarmos novos medicamentos que possam auxiliar aquelas pessoas que não apresentam resposta satisfatória com as opções medicamentosas já existentes, bem como encontrarmos novas alternativas com menos efeitos colaterais. Ao mesmo tempo existe uma necessidade de que os trabalhos com medicamentos homeopáticos sigam uma linha aceita pela comunidade médica internacional a fim de ser aceita como uma alternativa válida para uso mais generalizado. A partir dos dados obtidos e confirmando-se a hipótese de trabalho pretende-se avançar na pesquisa dos efeitos dos medicamentos homeopáticos como medicação confiável para diminuir os níveis de colesterol.

3 HIPÓTESES

3.1 HIPÓTESE NULA (H0)

Os valores do CT no grupo tratado com *Chelidonium majus* D3 são iguais ao do grupo controle tratado com placebo.

3.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA (H1)

Os valores do CT no grupo tratado com *Chelidonium majus* D3 são diferentes ao do grupo controle tratado com placebo.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo principal deste estudo é verificar o efeito do medicamento homeopático *Chelidonium majus* D3 sobre o CT nos coelhos comparado a grupo placebo, em modelo experimental.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos específicos pretende-se verificar se o uso do medicamento homeopático *Chelidonium majus* D3 poderia influenciar:

- no HDL-c dos coelhos;
- na relação CT / HDL-c no grupo tratado com o medicamento;
- nos níveis de TG dos coelhos tratados.

ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

**EFEITO DO CHELIDONIUM MAJUS D3 SOBRE A HIPERCOLESTEROLEMIA
EXPERIMENTALMENTE INDUZIDA EM COELHOS**

***Effect of Chelidonium majus D3 on the Experimentally induced
Hypercholesterolemia in Rabbits***

José Carlos Pereira Jotz, Carlos A.M. Gottschall, Honório Sampaio Menezes

Programa de Pós-graduação do
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL /
FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA

Endereço para correspondência:

Unidade de Pesquisa do IC/FUC - Dr. José Carlos Jotz

Av. Princesa Issabel, 370 Santana Porto Alegre, RS 90620-001

Fone/Fax: 51-32192802 – 22,23 pesquisa@cardiologia.org.br

RESUMO

Introdução: *Chelidonium majus* é uma planta da família das papaveráceas, estudada por alguns autores com relação aos seus efeitos, entre eles a ação sobre a colerese.

Objetivo: O objetivo foi verificar a ação do *Chelidonium majus* D3 sobre a hipercolesterolemia induzida em coelhos.

Metodologia: Utilizou-se 13 coelhos Nova Zelândia brancos em ambiente controlado, recebendo ração hipercolesterolemizante, divididos em dois grupos: 7 no grupo tratado e 6 no grupo placebo. O grupo tratado recebeu dose via oral de *Chelidonium majus* D3 diluído em solução hidroalcolica 30%, duas vezes por dia durante 30 dias, verificando-se os níveis de colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídios e relação colesterol total / HDL-colesterol em ambos os grupos. O grupo placebo recebeu apenas solução hidroalcolica 30%. Foi utilizado o Teste Mann-Whitney para análise dos dados.

Resultados: Relacionando-se os resultados das diferenças das medianas da coleta intermediária com a basal, obteve-se os seguintes resultados: Colesterol total: 0,073; HDL-colesterol: 0,628; Relação Colesterol total / HDL-colesterol: 0,181; Triglicerídios: 0,445. Analisando-se os resultados entre a coleta final e a basal, verificou-se os seguintes resultados: Colesterol total: 0,628; HDL-colesterol: 0,366; Relação Colesterol total / HDL-colesterol: 0,035 ($p < 0,05$); Triglicerídios: 0,035($p < 0,05$).

Conclusão: Na amostra estudada não se verificou ação do *Chelidonium majus* como redutor do colesterol total ou estímulo à elevação do HDL-colesterol. Observou-se, no entanto, efeito significativo sobre a redução dos triglicerídios e na redução da relação entre colesterol total e HDL-colesterol.

Palavras chaves: Dislipidemia, Homeopatia, Colesterol, Chelidonium majus,

ABSTRACT

Introduction: Chelidonium majus is a plant of the family of the papaveraceas, studied by some authors about its possible effect, between them the action on choleresis.

Objective: The objective was to verify the action of Chelidonium majus D3 on the induced hypercholesterolemia in rabbits.

Methodology: Were used 13 white rabbits New Zeland in controlled environment, receiving hypercholesterolemic feeding, divided in two groups: 7 in group treated and 6 in group placebo. The treated group received oral dose of Chelidonium majus D3 diluted in hydro alcoholic solution 30%, twice a day during 30 days, verifying the total cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides levels and relation total cholesterol / HDL-cholesterol in both groups. The group placebo received just hydro alcoholic solution 30%. The Mann-Whitney Test was used for analysis of the data.

Results: Becoming related the results of the differences of medians from the intermediate collection with the basal one, we got the following results: Total Cholesterol: 0,073; HDL-cholesterol: 0,628; Relation Total Cholesterol / HDL-cholesterol: 0,181; Triglycerides: 0,445. Analysing the results between the final collection and the basal one, was verified the following results: Total Cholesterol: 0,628; HDL-cholesterol: 0,366; Relation Total Cholesterol / HDL-cholesterol: 0,035 ($p < 0,05$); Triglycerides: 0,035 ($p < 0,05$).

Conclusion: In the studied sample action of the Chelidonium majus D3 as reducing of the total cholesterol or stimulates of the rise of the HDL-cholesterol was not verified. It was observed, however, significant action on the reduction of the triglycerides and in the reduction of the relation between Total Cholesterol and

HDL-cholesterol.

Key words: Dislipidemy, Homeopathy, Cholesterol, Chelidonium majus.

INTRODUÇÃO

Existe um consenso, a partir da observação de dados clínicos, epidemiológicos e anatomopatológicos, de que há relação entre as dislipidemias e a doença arterial aterosclerótica, especialmente a coronariana (DAC) ^{1-7B}. Podemos classificar as dislipidemias dentro dos maiores fatores de risco para doenças cardiovasculares. Também tem sido demonstrado a possibilidade de redução da mortalidade e morbidade por DAC ao ser feito um controle sobre o colesterolemia. Esta redução têm sido demonstrada em estudos que desenvolvem intervenções terapêuticas como utilização de fármacos e modificações nos hábitos alimentares ^{2,3,7,8B}.

A planta *Chelidonium majus* (erva andorinha) pertence à família das papaveráceas e há muito tempo vem sendo utilizada para tratamento de doenças virais, bacterianas e neoplásicas ^{9,10B}. Tem sido estudada por alguns autores observando seus possíveis efeitos ^{9,11-15B}. Os efeitos colagogos da berberina permitem o emprego de *Chelidonium majus* associada à outras espécies vegetais com atividade colerética e colagoga, como alcachofra, boldo ou dente de leão. No entanto, sua ação por via oral é limitada pelo seu potencial tóxico ^{10B}.

O objetivo deste estudo foi verificar o efeito do medicamento homeopático *Chelidonium majus* D3 sobre os níveis de colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-c), relação CT / HDL-c e triglicerídios (TG) em coelhos tratados, comparado a um grupo placebo.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi experimental iniciando com 23 coelhos da raça Nova Zelândia brancos com cerca de 1 ano de idade, sexo masculino, que ficaram durante o experimento em gaiolas individuais, com temperatura entre 18°C e 24°C, com oferta de água à vontade e ração especialmente formulada.

Foi realizada a coleta preliminar de sangue (através da punção das veias marginais das orelhas) antes de ser oferecida ração hipercolesterolêmica, que foi preparada da seguinte forma: para cada quilo de ração para coelhos, foram misturados 150 gramas de gordura de côco e 5 gramas de colesterol em pó (0,5% de colesterol / kg de ração). Nove dias após a coleta preliminar, foi realizada a coleta basal. Dividindo o resultado do CT da coleta basal pelo resultado do CT da coleta preliminar obtivemos a variação da intensidade do aumento do CT plasmático, valor que serviu de base para separar os coelhos em dois grupos. Colocados em ordem decrescente quanto ao valor gerado pela divisão das duas coletas, os animais foram sendo sorteados alternadamente entre os dois grupos: Grupo 1 e Grupo 2 (o técnico do biotério que fazia a administração dos medicamentos não sabia qual coelho era do grupo tratado ou do grupo placebo). Como um coelho morreu logo após a coleta preliminar optou-se por deixar o grupo a ser tratado com *Chelidonium majus* D3 com mais coelhos. Assim, os 22 coelhos foram divididos em dois grupos da seguinte forma: Grupo 1 (Tratado): 12 coelhos tratados com *Chelidonium majus* D3 diluído em solução hidroalcoólica à 30%; Grupo 2 (Placebo): 10 coelhos tratados com solução hidroalcoólica à 30% (placebo).

Considerou-se hipercolesterolemia quando o CT plasmático estava acima de 5,18 mmol/L (200 mg/dL). Todos os coelhos apresentavam hipercolesterolemia

no início da administração do medicamento. Em seguida iniciou-se a administração dos medicamentos. Conforme orientação da farmacêutica que fornecia os medicamentos, a quantidade equivalente em gotas aos tabletes utilizados no estudo de Baumans³⁰ seria de 6 gotas. Assim, os coelhos do grupo 1 (*Chelidonium majus* D3) receberam 6 gotas de *Chelidonium* D3 preparado em solução hidroalcoólica a 30%, dissolvido em 1 mL de água, administrado por gavagem com seringa enquanto os coelhos do grupo 2 receberam nos mesmos horários (8:00h e 15:00h) 6 gotas de placebo, composto de solução hidroalcoólica a 30% dissolvido em 1 mL de água. A medicação homeopática e o placebo foram preparados na Farmácia Belladona em Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

Quinze e trinta dias depois do início do experimento com o *Chelidonium majus* D3 ou o placebo foram realizadas as coletas intermediária e final de sangue em todos os animais. Os exames foram realizados no laboratório Cediclín, de Canoas/RS.

Na amostra estudada foram identificados vários coelhos como hiperreatores e nenhum coelho foi identificado como hiporreator. Considerou-se como hiperreatores aqueles coelhos que apresentaram um CT plasmático próximo de 38,8 mmol/L (1500 mg/dL) em algum momento a partir da coleta intermediária. Para evitar possíveis vieses na análise dos resultados, já que esta resposta exagerada à alimentação hipercolesterolêmica por parte dos coelhos hiperreatores difere da resposta humana, os mesmos foram eliminados da avaliação final do trabalho. Assim, após a eliminação dos hiperreatores, os 13 coelhos participantes do estudo ficaram assim distribuídos: Grupo 1 (Tratado): 7 coelhos tratados com *Chelidonium majus* D3; Grupo 2 (placebo): 6 coelhos tratados com placebo.

Abaixo podemos ver na figura 1 o esquema de coletas ao longo da pesquisa.

Figura 1. Esquema de coletas ao longo do trabalho.



Para registro dos dados foi utilizado o software Microsoft Excel. Para análise dos dados foi utilizado o Sistema SPSS 14. Devido a grande dispersão das variáveis, optou-se pelo teste não paramétrico Mann-Whitney de análise para variáveis independentes. O limite alfa considerado nestas comparações foi de 5%, com nível de significância alfa de $p < 0,05$.

Os animais foram tratados de acordo com a Lei 6.638 de 08 de maio de 1979 que regulamenta e indica cuidados mínimos e dignos para animais de experimentação. A coleta de sangue se deu sempre por punção das veias marginais das orelhas.

RESULTADOS

O grupo tratado com *Chelidonium majus* D3 iniciou com uma mediana de peso um pouco menor em relação ao grupo placebo (2600 gramas no tratado e 2850 gramas no placebo). Apesar de contar com um coelho a menos, o grupo placebo apresentava apenas um coelho com peso abaixo de 2500 gramas e dois coelhos com peso superior a 3000 gramas. O grupo tratado teve apenas um coelho com peso acima de 3000 gramas no início do experimento e três coelhos com peso abaixo de 2500 gramas. Esta diferença inicial foi desaparecendo ao longo do experimento, tendo terminado ambos os grupos com medianas muito próximas (3000 gramas no grupo tratado e 2950 gramas no grupo placebo).

Foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney de análise para variáveis independentes, relacionando os resultados das diferenças das medianas nos grupos tratado e placebo. Na tabela 1 vemos os valores obtidos e a significância ($p < 0,05$).

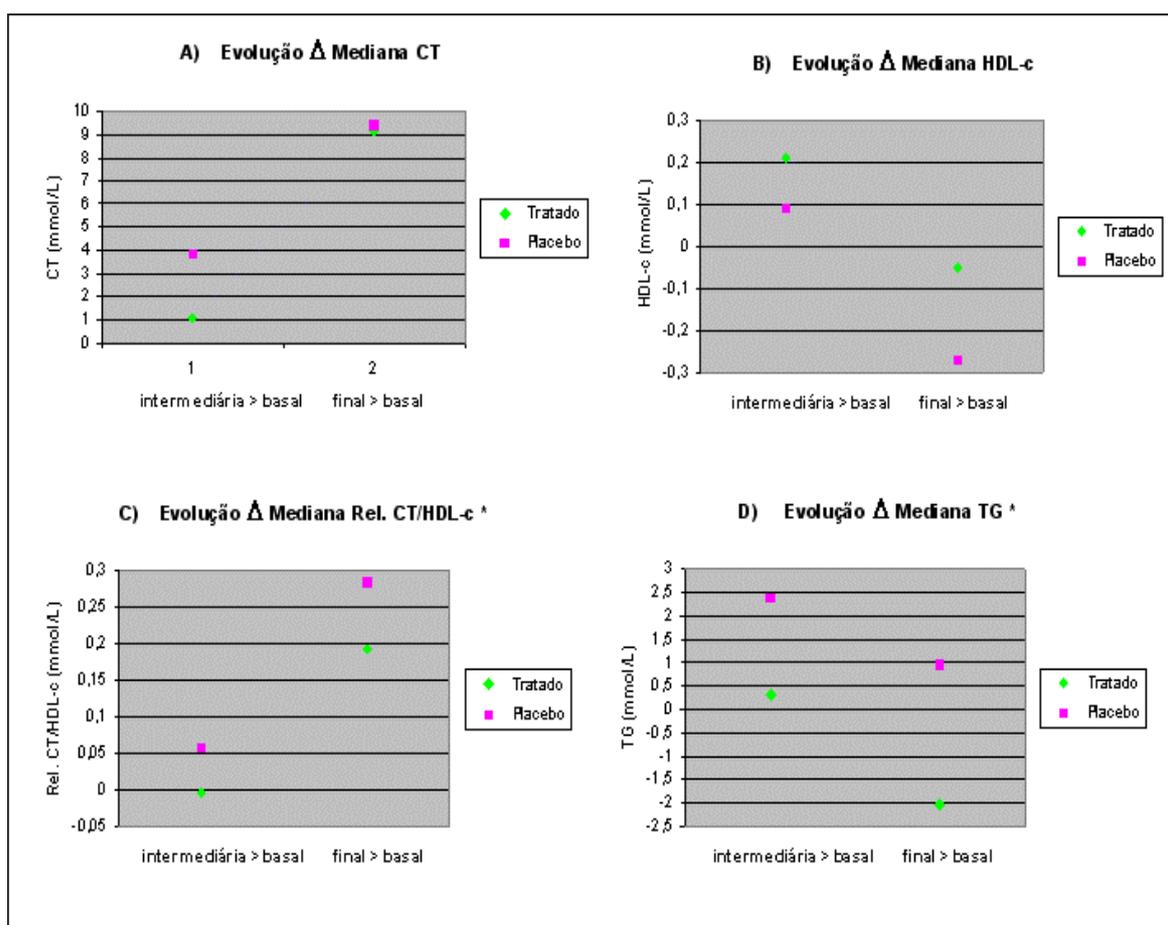
Tabela 1. Resultado da diferença das medianas relacionando os valores da coleta intermediária com a coleta basal e da coleta final com a coleta basal nos grupos tratado e placebo.

	Relação Intermediária e basal				Relação final e basal			
	Tratado	Placebo	p		Tratado	Placebo	p	
Peso	150,0 (100; 250)	100,0 (-87,5; 175)	0,234	NS	250,0 (150; 350)	150,0 (37,5; 262,5)	0,138	NS
CT	1,06 (-1,89; 8,21)	3,85 (2,15; 8,34)	0,073	NS	9,15 (3,65; 10,26)	9,42 (7,82; 14,35)	0,628	NS
HDL-c	0,21 (-0,78; 0,41)	0,09 (-0,80; 0,28)	0,628	NS	- 0,05 (-0,75; 0,28)	- 0,27 (-0,57; -0,03)	0,366	NS
Rel. CT/HDL	-0,003 (-0,11; 0,49)	0,06 (0,00; 0,60)	0,181	NS	0,19 (0,10; 0,27)	0,29 (0,18; 0,40)	0,035	<0,05
TG	0,34 (-7,33; 6,73)	2,41 (0,27; 3,73)	0,445	NS	- 2,03 (-9,16; 2,09)	0,96 (-1,80; 2,36)	0,035	<0,05

Abaixo dos valores das diferenças das medianas estão os percentis 25 e 75. Os valores do peso estão em gramas; os valores das lipoproteínas estão em mmol/L.

Observamos na figura 2 o comportamento da diferença entre a mediana na coleta intermediária com a coleta basal e posteriormente a evolução para a diferença entre a mediana da coleta final com a coleta basal.

Figura 2. Evolução da diferença entre a mediana da coleta intermediária com a coleta basal para a diferença entre a mediana da coleta final com a coleta basal nos grupos tratado e placebo avaliando: CT (A), HDL-c (B), Relação CT/HDL-c (C) e TG (D).



Significância obtida com teste Mann Whitney (* $p < 0,05$).

No gráfico A da figura 2, observamos a evolução desta diferença no aspecto do CT. Apesar da diferença entre a mediana da coleta intermediária e basal nos dois grupos ter ficado próximo de um resultado estatisticamente significativo ($p=0,07$), posteriormente isto não se confirmou ($p=0,63$). Já no gráfico B vemos esta evolução para o HDL-c. Pode-se observar graficamente que a diferença reduziu menos no grupo tratado, porém não chegou a ser estatisticamente significativo ($p= 0,36$). No gráfico C observamos a relação

CT/HDL-c. A pequena diferença no gráfico entre o primeiro e o segundo momento se explica porque na diferença entre a mediana da coleta intermediária e a coleta basal já havia um $p=0,18$. Quando aumentou esta distância entre os grupos na diferença entre a mediana da coleta final e basal, alcançou-se resultado significativo estatisticamente ($p= 0,03$). No gráfico D observa-se uma queda mais acentuada da diferença entre a mediana da coleta intermediária e a coleta basal dos TG do grupo tratado em relação ao placebo quando vemos o resultado final desta diferença, entre a mediana da coleta final e a coleta basal, com $p= 0,03$.

DISCUSSÃO

Quando analisamos os resultados apresentados em relação ao CT, observamos que o grupo tratado iniciou o experimento com a mediana do CT um pouco maior que a mediana do grupo placebo em valor absoluto (2,28 e 1,48 mmol/L respectivamente) na coleta preliminar. Na coleta basal houve um aumento ainda maior no CT (12,82 mmol/L) no grupo tratado que no placebo (10,49 mmol/L). Após iniciar o tratamento com o medicamento a mediana do CT no grupo tratado ficou em 13,47 mmol/L enquanto a do grupo placebo ficou em 14,51 mmol/L. Observamos que houve uma diferença entre as medianas da coleta intermediária e basal de 1,06 mmol/L no grupo tratado e 3,85 mmol/L no grupo placebo, com um $p = 0,07$. Na coleta final, os valores absolutos da mediana no grupo tratado novamente subiram, ficando em 21,53 mmol/L, enquanto os do grupo placebo não subiram tanto (20,22 mmol/L). Ao efetuarmos a diferença entre a coleta final e a basal obtivemos um resultado a favor do grupo tratado (9,15 mmol/L) em relação ao placebo (9,42 mmol/L), embora muito longe de ser significativa (ficando com um $p=0,63$).

A análise do comportamento dos valores absolutos da mediana do HDL-c mostrou que houve um crescimento do mesmo logo após ter sido introduzida a ração especial, aumentando cerca de duas vezes e meia em ambos os grupos (0,47 mmol/L na coleta preliminar, 1,40 mmol/L na coleta basal e 1,50 mmol/L na coleta intermediária no grupo tratado; 0,38 mmol/L na coleta preliminar, 1,41 mmol/L na coleta basal e 1,54 mmol/L na coleta intermediária no grupo placebo). No entanto após ocorreu uma redução dos mesmos na coleta final (1,30 mmol/L no tratado e 1,08 mmol/L no placebo). Como se espera que o medicamento possa

augmentar o HDL-c, observa-se que o HDL-c diminuiu menos do no grupo tratado que no placebo, sendo possível explicar este fato devido ao efeito do medicamento. Este efeito não foi observado de forma estatisticamente significativa. Observando a diferença entre a coleta intermediária e a basal, o resultado ficou em 0,21 mmol/L no tratado e 0,09 mmol/L no placebo, com $p=0,63$. Já quando avaliamos a diferença entre a coleta final e a basal, a diferença entre as medianas nestes dois momentos no grupo tratado ficou em -0,05 mmol/L enquanto no placebo ficou -0,27 mmol/L, com $p=0,37$, ambos longe de uma significância.

No momento em que verificamos os resultados da relação CT / HDL-c, a tendência a um efeito positivo do *Chelidonium majus* D3 nos chama a atenção. Embora não tenha sido registrado efeito estatisticamente significativo do *Chelidonium majus* D3 tanto quanto ao CT como quanto ao HDL-c isoladamente, isto muda quando analisamos os resultados da relação CT / HDL-c. Nas coletas preliminar e basal a relação CT / HDL-c no grupo tratado tem valores de mediana mais altos (0,10 e 0,25 mmol/L) que os valores do grupo placebo (0,10 e 0,20 mmol/L). Quando chegamos na coleta intermediária notamos uma queda na relação CT / HDL-c do grupo tratado (0,23 mmol/L) comparado com o placebo (0,24 mmol/L), ficando na comparação da diferença entre a coleta intermediária com a basal em -0,003 mmol/L no tratado e 0,06 mmol/L no placebo, com $p=0,18$. Na coleta final o grupo tratado ficou com mediana de 0,42 mmol/L e o placebo com 0,45 mmol/L, tendo na diferenças entre as medianas da coleta final e a basal um valor de 0,19 mmol/L no tratado e 0,28 mmol/L no placebo, com $p=0,03$ ($p<0,05$), resultado com significância estatística. Assim, embora os resultados individuais do CT e do HDL-c não tenham tido sua significância estatística

confirmada, houve uma melhora na relação entre ambos no grupo tratado comparativamente com grupo placebo quando nos detemos nesta resposta. Isto significa que o CT diminuiu um pouco, ao mesmo tempo que o HDL-c aumentou um pouco, possibilitando uma melhora estatisticamente significativa na relação CT / HDL-c. No seu trabalho, Baumans et al. ^{11B} não observaram os aspectos HDL e relação, não tendo assim um parâmetro de comparação.

Já no que diz respeito aos TG vemos o comportamento mais interessante da pesquisa. Apesar das expectativas iniciais do trabalho serem em torno do CT, estava dentro dos objetivos secundários avaliar o comportamento dos TG ao longo da pesquisa. Mesmo tendo iniciado o grupo tratado com um valor da mediana dos TG ligeiramente acima do grupo placebo (1,18 mmol/L no tratado e 1,02 mmol/L no placebo), existiu um aumento maior verificado na coleta basal do grupo tratado (subiu para 3,71 mmol/L) enquanto no grupo placebo houve um aumento discreto (subiu para 2,13 mmol/L). Ainda na coleta intermediária houve um aumento dos TG em ambos os grupos, porém o aumento foi menor no grupo tratado comparando com o grupo placebo (aumentou 1,62 mmol/L indo para 5,32 mmol/L no tratado e aumentou 2,21 mmol/L indo para 4,34 mmol/L no placebo). Na diferença entre a coleta intermediária e a basal, a mediana do grupo tratado fica 0,34 mmol/L e no placebo 2,41 mmol/L, sem ter resultado estatisticamente significativo ($p= 0,44$).

Na coleta final verificou-se que houve redução nos TG de ambos os grupos. Isso pode ter ocorrido por uma redução no consumo da ração por parte dos coelhos de ambos os grupos, já que se observou que houve uma tendência a estabilização do peso após um aumento inicial maior em ambos os grupos. No

entanto, o grupo tratado teve uma redução maior, ficando com valores da mediana de TG mais baixos (1,80 mmol/L) comparativamente ao grupo placebo (3,08 mmol/L). Ao fazer a diferença entre a coleta final e a basal, obtivemos um valor de -2,03 mmol/L para o grupo tratado e 0,96 mmol/L para o placebo, com $p=0,03$ ($p<0,05$).

Conforme vários autores ^{9-10, 15-16B}, *Chelidonium majus* tem ação direta sobre o fígado. Alguns falam de sua ação colerética e colagoga, especialmente como medicamento fitoterápico. Podemos inferir que os resultados obtidos no experimento em relação as lipoproteínas com o *Chelidonium majus* D3 tenha sido através desta ação no fígado. No caso de utilizá-lo como fitoterápico, devido a grande quantidade de metabólitos secundários, existe a possibilidade de aparecimento de hepatite aguda ^{13-14B}.

Segundo Kossak-Romanach ^{17B} a “homeopatia consiste em ministrar a um doente doses mínimas de uma droga que em quantidades ponderáveis ou tóxicas possam produzir em indivíduos saudáveis as mesmas manifestações encontradas no doente. Assim, subentende-se que a experimentação realizada com tintura-mãe ou dinamizações baixas sejam capazes de tornar conhecida a ação primária da droga”.

No presente estudo a droga *Chelidonium majus* encontra-se em uma dinamização baixa, que é a terceira dinamização decimal. Embora em quantidade muito ínfima, é possível esperar que encontremos alguma molécula da tintura inicial na solução que está diluída numa proporção equivalente a 1 gota de tintura para 999 gotas de solução hidroalcoólica. Assim, acredita-se que o medicamento homeopático *Chelidonium majus* D3 tenha a capacidade de estimular uma

discreta ação colerética e colagoga, interferindo no metabolismo das lipoproteínas.

A expectativa no início da pesquisa era que o *Chelidonium majus* pudesse reduzir o CT. Embora especificamente quanto ao CT não tenha demonstrado resultado estatisticamente significativo, mostrou que ele exerce ação sobre as lipoproteínas, principalmente os TG. Mesmo com uma amostra pequena foi possível identificar um resultado positivo. É possível que numa amostra maior consiga-se um resultado mais significativo quanto às demais lipoproteínas, já que na relação CT / HDL-c também houve resultado significativo. Estes resultados podem abrir novas oportunidades de pesquisa no campo da homeopatia e na busca de novos medicamentos para tratamento das dislipidemias.

CONCLUSÃO

Na amostra estudada não se verificou ação do *Chelidonium majus* como redutor do colesterol total ou estímulo à elevação do HDL-colesterol de forma estatisticamente significativa. Observou-se, no entanto, resultado estatístico significativo quando avaliamos a redução da relação entre colesterol total e HDL-colesterol e redução dos triglicerídios.

O fato de a relação colesterol total / HDL-colesterol ter sido positiva e estatisticamente significativa, associado à diminuição não significativa do colesterol total e aumento não significativo do HDL-colesterol no grupo tratado, estimamos ser interessante o prosseguimento das pesquisas a fim de confirmar os resultados, principalmente com seres humanos, verificando quais as doses necessárias para que se possa ter um resultado efetivo para a prevenção das doenças cardiovasculares.

APÊNDICE

1 – DESENHO, AMOSTRA, PROCEDIMENTO

Desenho

O presente estudo foi experimental, com cegamento simples, utilizando coelhos submetidos a uma dieta especial rica em colesterol, onde um grupo recebeu Chelidonium majus D3 e outro grupo recebeu placebo.

Tamanho da amostra

Para a definição do tamanho da amostra no presente estudo, utilizou-se inicialmente a observação de estudos semelhantes com animais ^{30, 32A}. Constatou-se nestes estudos que foi possível identificar diferença estatisticamente significativa, mesmo com pequeno grupo de animais. Outra razão para não utilizar um grande número de animais foi a observação do princípio ético da experimentação animal conhecido como princípio dos “3Rs” (“Replace”, “Reduce” e “Refine”) para a pesquisa utilizando animais, racionalizando recursos e humanizando cuidados. A redução (“reduce”) do número de animais utilizados, acompanhada pelo aumento da qualidade do tratamento estatístico dado para pequenas amostras, pode ser uma importante alternativa. Pode-se incluir também alternativas estatísticas e metodológicas que permitem analisar dados obtidos em amostras pequenas ^{46-48A}. Além disso, como a variabilidade biológica em condições controladas praticamente não existe, não é necessário um grande número de animais para o experimento.

Grupos

Num ambiente controlado, 23 coelhos da raça Nova Zelândia brancos foram destinados para a pesquisa. Um coelho morreu logo após a primeira coleta. A partir deste fato, como o interesse da pesquisa era observar o resultado da ação do medicamento sobre as lipoproteínas, optou-se por deixar o grupo a ser tratado com o medicamento homeopático *Chelidonium majus* D3 com um número maior de coelhos. Assim, os 22 coelhos foram divididos em dois grupos da seguinte forma:

- Grupo 1 (Tratado): 12 coelhos adultos tratados com *Chelidonium majus* D3 diluído em solução hidroalcoólica à 30%.

- Grupo 2 (Placebo): 10 coelhos adultos tratados com solução hidroalcoólica à 30% (placebo).

Considerou-se hipercolesterolemia quando o CT plasmático estava acima de 5,18 mmol/L (200 mg/dL). Todos os coelhos apresentavam hipercolesterolemia no início da administração do medicamento.

Procedimento

A primeira coleta de sangue dos coelhos (chamada de coleta preliminar) foi realizada imediatamente antes do início da dieta especial com uma ração hipercolesterolêmica que foi preparada da seguinte forma: para cada quilo de ração para coelhos, foram misturados 150 gramas de gordura de côco e 5 gramas de colesterol em pó (0,5% de colesterol / kg de ração). Após derreter a gordura e o colesterol, misturou-se a ração e levou-se ao forno por cerca de quinze minutos, tempo suficiente para a gordura impregnar e fixar-se na ração. Assim, durante

todo o restante do experimento, foi utilizada apenas esta ração preparada. Nove dias após a coleta preliminar, foi realizada a segunda coleta de sangue (que será chamada de coleta basal). No dia seguinte após a coleta basal, quando da obtenção dos resultados dos exames laboratoriais, fez-se a separação dos coelhos em dois grupos. Tomou-se o resultado do CT da coleta basal e dividiu-se pelo CT da coleta preliminar para que os animais fossem separados de acordo com a intensidade do aumento do CT plasmático, evitando que houvesse um número maior de animais com maior velocidade de aumento do CT num grupo do que no outro. Desta forma buscamos ter dois grupos iguais. Colocados em ordem decrescente quanto ao valor gerado pela divisão das duas coletas, os animais foram divididos alternadamente entre dois grupos.

Os grupos foram denominados Grupo 1 e Grupo 2, a fim de que o técnico do biotério, que fazia a administração dos medicamentos, não soubesse qual coelho participava do grupo tratado e qual participava do grupo placebo. Assim, o estudo pode ser considerado com cegamento simples.

A partir deste momento iniciou-se a administração dos medicamentos. Os coelhos do grupo 1 (tratados com *Chelidonium majus* D3) receberam duas vezes por dia, às 8:00 da manhã e às 15:00 h, 6 gotas de Chelidonium D3 preparado em solução hidroalcoólica a 30%, dissolvido em 1 mL de água, administrado por gavagem. Os coelhos do grupo 2 receberam nos mesmos horários (8:00h e 15:00h) 6 gotas de placebo, composto de solução hidroalcoólica a 30% dissolvido em 1 mL de água. A medicação homeopática foi preparada na Farmácia Belladonna em Porto Alegre, Rio Grande do Sul. A mesma farmácia forneceu a solução hidroalcoólica para o placebo.

Após o início da medicação e divisão dos grupos, a colesterolemia foi medida em todos os coelhos em 15 dias (que será chamada de coleta intermediária) e ao final de 30 dias de tratamento (que será chamada de coleta final).

Na amostra estudada foram identificados vários coelhos como hiperreatores. Não foram identificados na mesma coelhos hipo-reatores. Considerou-se como hiperreatores aqueles coelhos que apresentaram um CT plasmático próximo de 38,8 mmol/L (1500 mg/dL) em algum momento a partir da coleta intermediária. Para evitar possíveis vieses na análise dos resultados, já que esta resposta exagerada à alimentação hipercolesterolêmica por parte dos coelhos hiperreatores difere da resposta humana, os mesmos foram eliminados da avaliação final do trabalho. Assim, ficaram no final do experimento 7 coelhos no grupo tratado e 6 coelhos no grupo placebo.

Dosagem da Colesterolemia

Todas as amostras de sangue foram analisadas pelo Laboratório Cediclín de Canoas, Rio Grande do Sul, utilizando os métodos enzimáticos automatizados. Os resultados foram apresentados pelo laboratório em mg/dL. Em seguida foram todos transformados para mmol/dL utilizando os seguintes fatores de conversão: para CT, HDL-c e relação CT/HDL-c foram tomados os valores em mg/dL e divididos por 38,6; para TG foram tomados os valores em mg/dL e divididos por 88,5 ^{49A}.

2 – PRINCÍPIOS ÉTICOS

Cuidados com os Animais

Os animais foram tratados de acordo com a Lei 6.638 de 08 de maio de 1979 que regulamenta e indica cuidados mínimos e dignos para animais de experimentação, bem como com orientações preconizadas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) ^{50A}.

Durante o experimento, os animais ficaram em gaiolas individuais, com temperatura entre 18°C e 24°C, com oferta de água à vontade e ração especialmente formulada. A coleta de sangue se deu sempre por punção das veias marginais das orelhas.

Ética na pesquisa

Os pesquisadores não foram expostos a condições insalubres durante o experimento. Foram observados “Os Princípios Éticos da Experimentação Animal” baseado no trabalho do Comitê de Ética e Legislação do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, bem como a legislação vigente e as normas de cuidados animais em biotério, respeitando, desta forma, os animais de experimentação como auxiliares e seres vivos. A veterinária responsável pelos animais do laboratório do IC/FUC-FEPPS acompanhou os procedimentos. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de Ética da Fundação Universitária de Cardiologia.

3 – DESCRIÇÃO DA ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para registro dos dados foi utilizado o programa Microsoft Excel. Para análise dos dados foi utilizado o Sistema SPSS 14. Os resultados tiveram como medida de tendência central a mediana, já que foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney de análise para variáveis independentes. Quando a mediana não está no centro, indica uma distribuição assimétrica (percentil 25 e 75). Justifica-se a escolha deste modelo de análise, pois detectamos uma grande dispersão de muitas variáveis, tornando imprecisa a análise através do teste t de Student. Se tivéssemos mais amostras, mesmo com a dispersão encontrada nos resultados seria possível fazer uma análise com o teste t de Student. Os desvios-padrão nestes casos não podem ser muito grandes. Quando a amostra é pequena, o teste t de Student não tem o mesmo poder de análise. Já o teste não paramétrico não tem estas suposições e pode trabalhar com amostras dispersas.

Conforme a assessoria estatística, como o objetivo do estudo é verificar se o medicamento é capaz de baixar as lipoproteínas, foram verificadas as diferenças das medianas entre a coleta intermediária e basal e entre a coleta final e basal para peso, CT, HDL-c, relação CT/HDL-c e TG e calculadas a significância com base nestas diferenças entre as medianas. O limite alfa considerado nestas comparações foi de 5%, com nível de significância alfa de 0,05.

Para fazer a análise dos resultados foi calculada a mediana dos valores obtidos nas coletas de cada grupo de coelhos (tratado e placebo) e obtida a diferença entre dois momentos: tomamos os valores das medianas da coleta

intermediária (15º dia de tratamento) e subtraímos dos valores das medianas da basal, obtendo assim a diferença da mediana do 15º dia em relação ao momento anterior ao início do tratamento; tomamos os valores das medianas da coleta final (30º dia de tratamento) e subtraímos dos valores da basal, obtendo assim a diferença da mediana do 30º dia em relação ao momento anterior ao início do tratamento. Desta forma, poderão ser observados alguns valores negativos na tabela 1, porque não estamos lidando diretamente com a mediana, mas sim com a diferença entre as medianas.

4 – TABELAS, QUADROS E GRAFICOS DETALHADOS DOS RESULTADOS

Na tabela 1 podemos ver os valores da divisão do CT da coleta basal pela coleta preliminar para cada um dos 23 coelhos que estavam inicialmente no estudo. Conforme resultado de análise estatística com Teste t de Student, o grupo tratado ficou com média de na diferença do CT de 7,55 mmol/L e o placebo de 7,50 mmol/L com $p=0,966$ ($>0,05$) o que indica que os grupos não diferem estatisticamente.

Tabela 1. Relação dos grupos conforme resultado da divisão dos valores do colesterol da coleta basal pelos valores do colesterol preliminar ($p>0,05$).

Grupo tratado		Grupo placebo	
Dif. CT *	Nº do coelho	Dif. CT *	Nº do coelho
4,23	10	4,27	10
4,48	2	5,29	4
5,5	9	--	--
5,52	1	5,62	3
6,1	4	6,58	2
6,65	3	6,98	1
7,06	12	7,69	7
8,19	6	8,45	8
8,91	7	9,1	9
9,19	8	--	--
9,84	11	9,71	6
15	5	11,37	5

Todos os resultados verificados ao longo do experimento em relação ao peso, CT, HDL-C, RELAÇÃO CT / HDL E TG.

Quadro 1. Resultados das amostras de sangue dos coelhos ao longo do estudo, com os valores de peso em gramas e dos demais em mmol/L.

Coelhos	Coleta 1 (antes da RE)					Coleta 2 (após RE, antes ME)					
	Treatados	Peso	CT	HDL	Rel.	TG	Peso	CT	HDL	Rel.	TG
1		2900	2,56	0,47	0,14	0,86	2900	14,15	1,48	0,25	2,06
2		2850	3,11	0,6	0,13	2,05	2800	13,91	1,19	0,3	4,67
3		2600	1,87	0,41	0,12	0,85	2850	12,41	1,32	0,23	3,81
4		3150	1,87	0,47	0,1	0,95	2950	11,37	1,4	0,21	2,29
5		2250	0,85	0,23	0,1	5,44	2350	12,82	1,09	0,31	14,24
6		2250	2,28	1,01	0,06	1,18	2600	9,64	1,68	0,15	2,85
7		1900	2,49	0,83	0,08	1,36	2400	17,56	1,58	0,29	3,71
Placebo	Treatados	Peso	CT	HDL	Rel.	TG	Peso	CT	HDL	Rel.	TG
	1	2500	1,53	0,39	0,1	0,88	2600	10,67	1,3	0,21	2,34
	2	2750	1,42	0,36	0,1	1,08	2850	9,38	1,53	0,16	2,17
	3	3150	2,12	0,41	0,13	0,96	2900	11,94	1,42	0,22	1,12
	4	2950	1,06	0,34	0,08	0,89	3100	5,62	1,4	0,1	1,53
	5	3150	0,91	0,26	0,09	3,45	2850	10,31	1,4	0,19	2,09
	6	2050	2,07	0,75	0,07	2,19	2500	18,86	1,58	0,31	4,14
Coelhos	Coleta 3 (15 dias após início ME)					Coleta 4 (30 dias após início ME)					
Treatados	Peso	CT	HDL	Rel.	TG	Peso	CT	HDL	Rel.	TG	
1	3000	12,82	1,48	0,23	5,32	3050	18,24	1,27	0,37	4,15	
2	2950	12,02	1,61	0,19	4,7	3000	23,06	1,48	0,4	2,63	
3	3050	13,47	1,53	0,23	4,15	3100	22,56	1,27	0,46	0,89	
4	3200	13,6	1,63	0,22	5,76	3250	21,53	1,53	0,37	1,8	
5	2600	16,55	1,5	0,28	6,9	2700	23,08	1,04	0,58	5,07	
6	2700	9,95	0,91	0,28	2,44	2750	15,23	0,93	0,42	1,41	
7	2550	25,78	0,85	0,78	10,44	2750	21,22	1,14	0,48	1,25	
Placebo	Treatados	Peso	CT	HDL	Rel.	TG	Peso	CT	HDL	Rel.	TG
	1	2850	12,82	1,55	0,21	4,41	2900	20,23	1,06	0,49	4,46
	2	2650	13,21	1,53	0,22	2,44	2850	17,2	1,06	0,42	4,53
	3	3050	15,8	1,61	0,25	2,76	3150	21,22	1,4	0,39	1,3
	4	3250	8,16	1,35	0,16	4,28	3250	19,97	1,24	0,42	1,25
	5	2900	17,38	1,68	0,27	5,59	3000	20,21	1,09	0,48	3,83
	6	2450	27,2	0,78	0,91	7,86	2550	27,44	1,01	0,7	2,34

Legenda: RE - ração especial; ME - medicamento (*Chelidonium majus* D3 ou placebo)

Quadro 2. Tabelas com mediana e percentis em cada coleta.

Peso

grupo			peso1	peso2	peso3	peso4
Trat	N	Valid	7	7	7	7
		Missing	0	0	0	0
	Median		2600,00	2800,00	2950,00	3000,00
	Minimum		1900	2350	2550	2700
	Maximum		3150	2950	3200	3250
	Percentiles	25	2250,00	2400,00	2600,00	2750,00
		50	2600,00	2800,00	2950,00	3000,00
		75	2900,00	2900,00	3050,00	3100,00
Controle	N	Valid	6	6	6	6
		Missing	0	0	0	0
	Median		2850,00	2850,00	2875,00	2950,00
	Minimum		2050	2500	2450	2550
	Maximum		3150	3100	3250	3250
	Percentiles	25	2387,50	2575,00	2600,00	2775,00
		50	2850,00	2850,00	2875,00	2950,00
		75	3150,00	2950,00	3100,00	3175,00

CT

grupo			col1t	col2t	col3t	col4t
Trat	N	Valid	7	7	7	7
		Missing	0	0	0	0
	Median		2,2798	12,8238	13,4715	21,5285
	Minimum		0,85	9,64	9,95	15,23
	Maximum		3,11	17,56	25,78	23,08
	Percentiles	25	1,8653	11,3731	12,0207	18,2383
		50	2,2798	12,8238	13,4715	21,5285
		75	2,5648	14,1451	16,5544	23,057
Controle	N	Valid	6	6	6	6
		Missing	0	0	0	0
	Median		1,4767	10,4922	14,5078	20,2202
	Minimum		0,91	5,62	8,16	17,2
	Maximum		2,12	18,86	27,2	27,44
	Percentiles	25	1,0233	8,4391	11,658	19,2811
		50	1,4767	10,4922	14,5078	20,2202
		75	2,0855	13,6723	19,8381	22,772

HDL

grupo			hdl1t	hdl2t	hdl3t	hdl4t
Trat	N	Valid	7	7	7	7
		Missing	0	0	0	0
	Median		0,4663	1,399	1,5026	1,2694
	Minimum		0,23	1,09	0,85	0,93
	Maximum		1,01	1,68	1,63	1,53
	Percentiles	25	0,4145	1,1917	0,9067	1,0363
		50	0,4663	1,399	1,5026	1,2694
		75	0,829	1,5803	1,6062	1,4767
	Controle	N	Valid	6	6	6
Missing			0	0	0	0
Median		0,3756	1,4119	1,5415	1,0751	
Minimum		0,26	1,3	0,78	1,01	
Maximum		0,75	1,58	1,68	1,4	
Percentiles		25	0,3174	1,3731	1,2047	1,0492
		50	0,3756	1,4119	1,5415	1,0751
		75	0,4987	1,5415	1,6256	1,2824

Relação CT/ HDL

grupo			rel1t	rel2t	rel3t	rel4t
Trat	N	Valid	7	7	7	7
		Missing	0	0	0	0
	Median		0,1036	0,2487	0,228	0,4223
	Minimum		0,06	0,15	0,19	0,37
	Maximum		0,14	0,31	0,78	0,58
	Percentiles	25	0,0777	0,2098	0,215	0,3731
		50	0,1036	0,2487	0,228	0,4223
		75	0,1347	0,3031	0,285	0,4819
	Controle	N	Valid	6	6	6
Missing			0	0	0	0
Median		0,0959	0,2021	0,2383	0,4508	
Minimum		0,07	0,1	0,16	0,39	
Maximum		0,13	0,31	0,91	0,7	
Percentiles		25	0,0803	0,1444	0,1988	0,4113
		50	0,0959	0,2021	0,2383	0,4508
		75	0,1088	0,2405	0,4268	0,5453

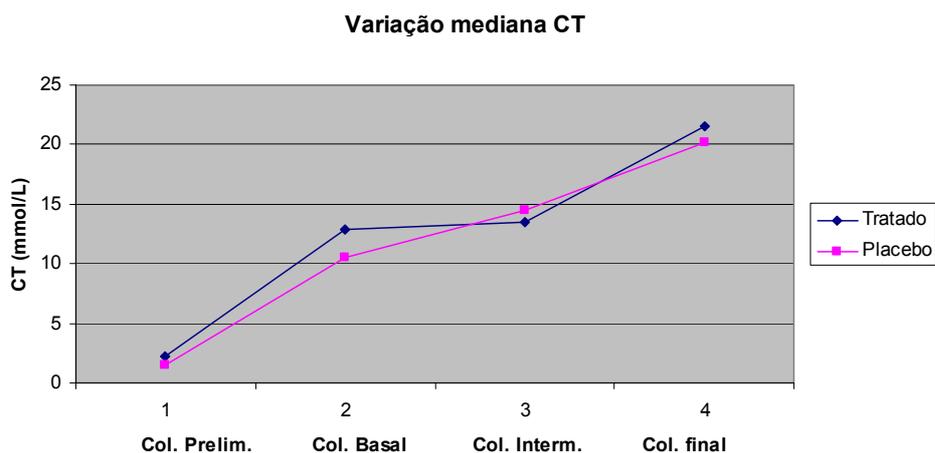
TG

grupo			tg1t	tg2t	tg3t	tg4t
Trat	N	Valid	7	7	7	7
		Missing	0	0	0	0
	Median		1,1751	3,7062	5,322	1,7966
	Minimum		0,85	2,06	2,44	0,89
	Maximum		5,44	14,24	10,44	5,07
	Percentiles	25	0,8588	2,2938	4,1469	1,2542
		50	1,1751	3,7062	5,322	1,7966
75		2,0452	4,6667	6,904	4,1469	
Controle	N	Valid	6	6	6	6
		Missing	0	0	0	0
	Median		1,0226	2,1299	4,3446	3,0847
	Minimum		0,88	1,12	2,44	1,25
	Maximum		3,45	4,14	7,86	4,53
	Percentiles	25	0,8898	1,4237	2,678	1,2881
		50	1,0226	2,1299	4,3446	3,0847
75		2,5056	2,7881	6,161	4,4802	

OBS.: Peso está em gramas; lipoproteínas em mmol/L

Gráficos da evolução dos valores das medianas encontrados para o CT, HDL-C, RELAÇÃO CT / HDL E TG ao longo das quatro coletas.

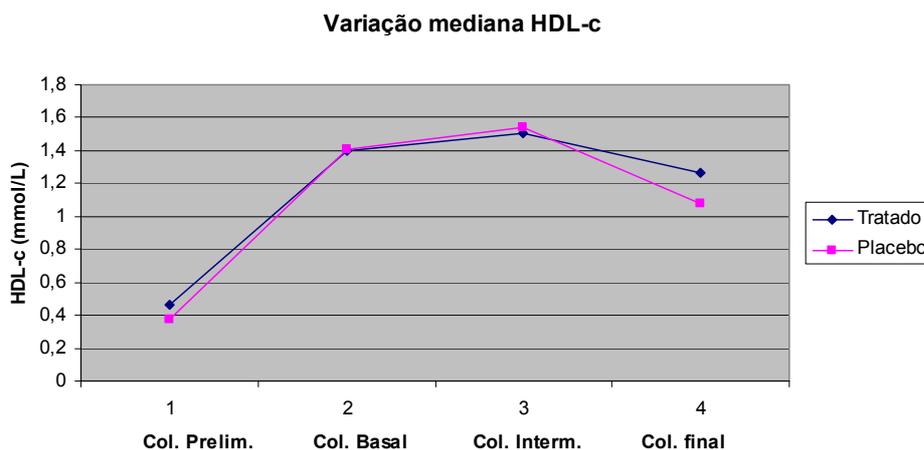
Varição da mediana dos valores do CT em cada coleta.



Observa-se que a mediana do grupo tratado inicia com valor um pouco mais alto que a do grupo placebo, fica mais elevado na coleta basal e posteriormente diminui na coleta intermediária. Até este momento havia uma

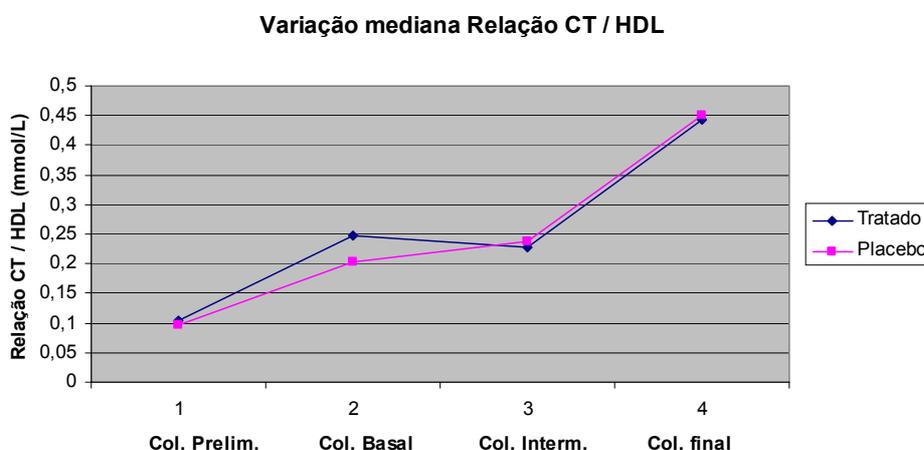
perspectiva de que o CT poderia diminuir no grupo tratado, o que não se confirmou na coleta final.

Variação da mediana dos valores do HDL-c em cada coleta.



Da mesma forma que no comportamento dos valores da mediana do CT, observa-se que a mediana do HDL-c no grupo tratado é pouco maior do que a do grupo placebo em valores absolutos, diminuindo nas duas coletas seguintes, para finalmente ficar mais elevado na coleta final.

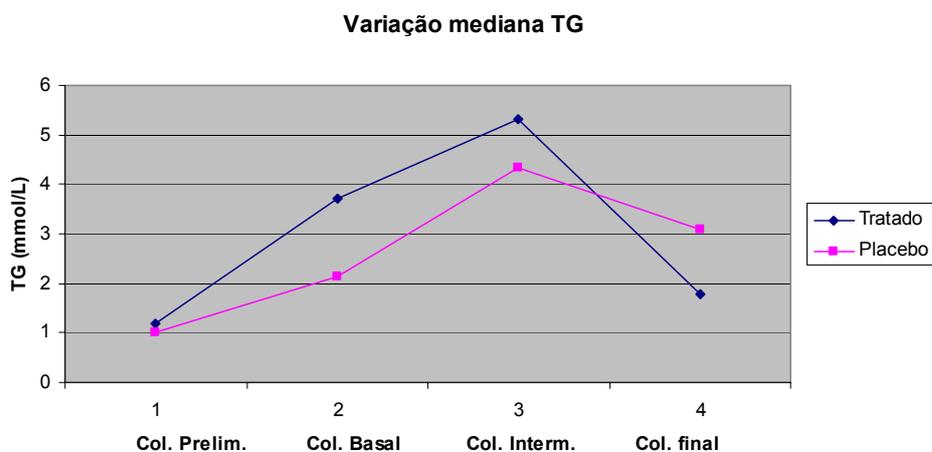
Variação da mediana dos valores da relação CT / HDL-c em cada coleta.



As medianas dos grupos tratado e placebo para a relação CT / HDL

iniciaram praticamente iguais em valores absolutos, ficando a relação do grupo tratado na coleta basal um pouco mais alta que a do grupo placebo. Após o início do tratamento, na coleta intermediária, a mediana da relação CT / HDL no grupo tratado ficou menor que a do grupo placebo, mantendo-se assim até o final.

Varição da mediana dos valores de TG em cada coleta.



Da mesma forma que na variação da mediana quanto a relação CT / HDL-c, a variação da mediana dos TG iniciaram muito próximas, tendo ficado bem aumentado o valor do grupo tratado comparativamente ao placebo na coleta basal. Na coleta intermediária ainda se manteve mais alto, caindo de forma significativa na coleta final, ficando inferior ao valor da mediana do grupo placebo, obtendo-se um $p < 0,005$ na diferença das medianas da coleta final com a coleta basal.

Quadro 3. Tabelas com resultado da correlação entre as diferenças das medianas do peso e das lipoproteínas através do teste de Spearman relacionando os valores da coleta intermediária com a basal e da coleta final com a basal nos grupos tratado e placebo.

			d peso int>bas
Spearman's rho	CT int>bas	Correlation Coefficient	-,300
		Sig. (2-tailed)	,319
		N	13
	HDL int>bas	Correlation Coefficient	,529
		Sig. (2-tailed)	,063
		N	13
	Rel. int>bas	Correlation Coefficient	-,536
		Sig. (2-tailed)	,059
		N	13
	TG int>bas	Correlation Coefficient	-,199
		Sig. (2-tailed)	,514
		N	13
			d peso fin>bas
Spearman's rho	CT fin>bas	Correlation Coefficient	,258
		Sig. (2-tailed)	,395
		N	13
	HDL fin>bas	Correlation Coefficient	,490
		Sig. (2-tailed)	,089
		N	13
	Rel. fin>bas	Correlation Coefficient	-,336
		Sig. (2-tailed)	,262
		N	13
	TG fin>bas	Correlation Coefficient	-,478
		Sig. (2-tailed)	,098
		N	13

OBS * Correlação é significativa ao nível de 0.05 (2-tailed).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS DA BASE TEÓRICA (A)

1. Michelon E, Moriguchi E. Como diagnosticar e tratar dislipidemias. Rev Bras Med 1999; 56 (12):117-28.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: Detecção, Avaliação e Tratamento. Arq Bras Cardiol 1993; 61(I).
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2º. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: Detecção, Avaliação e Tratamento. Arq Bras Cardiol 1996; 67 (I).
4. Valenti O, Valenti T. Como diagnosticar e tratar dislipidemias. Rev Bras Med 2003; 60 (12): 121-31.
5. Faludi AA, Araújo DB, Zatz HP, Bertolami MC, Bricarello LP. Como diagnosticar e tratar dislipidemias. Rev Bras Med 2004; 61 (12): 98-103.
6. Batista MC, Ribeiro AB. Dislipidemias. Rev Bras Med 2003; 60 (7): 443-56.
7. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2001; 77 (III).
8. Bertolami MC; Faludi AA. Como diagnosticar e tratar dislipidemias. Rev Bras Med 2002; 59 (12): 71-81.
9. Novazzi JP. Dislipidemias. Rev Bras Med 1999; 56 (7): 647-55.

10. Grundy SM. Early Detection of High Cholesterol Levels in Young Adults. *JAMA* 2000; 284: 365-7.
11. Armaganijan D. Hipertrigliceridemias: quando e por que tratar. *Rev Bras Med* 2004; 61 (1/2): 76-9.
12. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
13. Blake GH, Beebe DK. Management of hypertension. Useful nonpharmacologic measures. *Postgrad Med* 1991; 90(1):151-4.
14. Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15: 567–9.
15. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports and Exerc* 2001; 33 (suppl): S484–92.
16. Puddey IB, Cox K. Exercise lowers blood pressure – sometimes? Or did Pheidippides have hypertension? *J Hypertens* 1995; 13: 1229-33.
17. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21(6):1011-53.
18. Appel LJ. Nonpharmacologic therapies that reduce blood pressure: a fresh perspective. *Clin Cardiol* 1999; 22(7 Suppl):III1-5.

19. Svetkey LP, Sacks FM, Obarzanek E, et al. The DASH Diet, Sodium Intake and Blood Pressure Trial (DASH-sodium): rationale and design. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *J Am Diet Assoc* 1999; 99(8 Suppl): 96-104.
20. Kossak-Romanach A. Homeopatia em mil conceitos. São Paulo: Elcid. 2^a. Edição. 1993; 27.
21. Guernonprez M. Princípios fundadores da Homeopatia Atual. Em Cornillot P. Tratado de Homeopatia. Porto Alegre: Artmed, 2005: 59-70.
22. Fontes OL. Farmácia homeopática – teoria e prática. Barueri: Ed. Manole 2001: 13.
23. Hahnemann HFS. Organon de la medicina. Buenos Aires: Ed. Albatroz. 1989: 142-3.
24. Teixeira MZ. O princípio da similitude na moderna farmacologia. *Revista de Homeopatia (APH)* 1999; 64(1-4): 45-58.
25. Teixeira MZ. Protocolo de pesquisa clínica em homeopatia: aspectos fundamentais. *Diagnóstico e tratamento* 2001; 6(4):11-8.
26. Teixeira MZ. Pesquisa básica em homeopatia: revisão bibliográfica. *Revista de Homeopatia (APH)* 2001; 66(2): 5-26.
27. Fisher P, Scott DL. A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40:1052-5.
28. Oberbaum M, Yaniv I, Bem-Gal Y, Stein J, Bem-Zvi N, Freedman LS, Branski F. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication Traumeel S in the treatment of Chemotherapy-Induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer* 2001; 92(3): 684-90.

29. Haselen RA, Fisher PAG. A randomized controlled trial comparing topical piroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 2000; 39: 714-9.
30. Baumans V, Bol CJ, Oude Luttikhuis WMT, Beynen AC. Does *Chelidonium* 3x lower serum cholesterol? *BHJ* 1987; 76:14-5.
31. Vakil AE, Vakil YE, Nanabhai AS. Elevation of serum globulin levels in *Chelidonium majus* 6c provers. *BHJ* 1989; 78:97-9.
32. Nandi M, Raha D. Dose-dependent effect of *Baryta carbonicum* and *Baryta muriaticum* in homoeopathic trituration experimentally induced high serum lipid concentration in chickens. *BHJ* 1990; 79:224-7.
33. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997; 350(9081):834-43.
34. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991; 302:316-23.
35. Colombo ML, Bosisio E. Pharmacological activities of *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae). *Pharmacol Res* 1996; 33 (2): 127-34.
36. Alonso, J. *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Buenos Aires: Ed. Corpus Libros. 1^a. Edición, 2004: 309-12.
37. Stickel F, Pöschl G, Steitz HK, Waldherr R, Hahn EG & Schuppan D. Acute hepatitis induced by Greater Celandine (*Chelidonium majus*). *Scand J Gastroenterol* 2003; 38(5): 565-8.
38. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, Kirchner T & Hahn EG. Acute hepatitis induced by Greater Celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology* 1999; 117(5): 1234-7.

39. Vahensieck U, Hahn R, Winterhoff H, Gumbinger HG, Nahrsted A, Kemper FH. The effect of *Chelidonium majus* herb extract on choleresis in the isolated perfused rat liver. *Planta Med* 1995; 61: 267-70.
40. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. *Fitoterapia racional: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde*. Barueri: Editora Manole. 1ª. Edição. 2002
41. Biswas SJ, Khuda-Buskhsh AR. Evaluation of protective potentials of a potentized homeopathic drug, *Chelidonium majus*, during azo dye induced hepatocarcinogenesis in mice. *Indian J Exp Biol* 2004; 42 (7): 698-714.
42. Willumsen M, Hexeberg S, Skorve J, Lundquist M, Berge RK. Docosahexaenoic acid shows no triglyceride - lowering effects but increases that peroxisomal fatty acid oxidation in liver of rats. *J Lipid Res* 1993; 34:13-22.
43. Adelstein R, Ferguson LD, Rogers KA. Effects of dietary n-3 fatty acid supplementation on lipoproteins and intimal from cell acumulation in the casein fed rabbit. *Clin Invest Med* 1992; 15:71-81.
44. Bocan TN, Mueller SB, Mazur MJ, Uhlendorf PD, Brown EQ, Kieft KA. The relationship between the degree of dietary-induced hipercolesterolemia in the rabbit and atherosclerotic lesion formation. *Atherosclerosis* 1993;102: 9-22.
45. Rodrigueza WV, Klimuk SK, Pritchard PH, Hope MJ. Cholesterol mobilization and regression os atheroma in cholesterol-fed rabbits induced by large unilamellar vesicles. *Bioquimica et Biophysica Acta* 1998; 1368 (2): 306-20.
46. Goldim JR, Raymundo MM. *Pesquisa em Saúde e os Direitos dos Animais*. 2 ed. Porto Alegre: HCPA; 1997.

47. UNESCO. Declaração Universal dos direitos dos animais. Disponível em www.fob.org.br/html/declaracao-universal-dos-direitos-dos-animais.htm (Acessado em 15.11.2005)
48. NAS/ILAR. Office of laboratory animal welfare. 1996 Guide for the care and use of laboratory animals. Disponível em: www.nap.edu/readingroom/books/labrats/ (Acessado em 15.11.2005).
49. Cholesterol Units, LDL & HDL Cholesterol levels, mmol/L, mg/dL. Disponível em www.fatfreekitchen.com/cholesterol/cholesterol_units.html (Acessado em 25.03.2006)
50. Normas para a Prática Didático-Científica da Vivissecção de Animais - Lei 6638, de 08 de maio de 1979. Disponível em <http://www.bioetica.ufrgs.br/lei6638.htm> (Acessado em 15.11.2005).

REFERÊNCIAS DO ARTIGO (B)

1. Michelon E, Moriguchi E. Como diagnosticar e tratar dislipidemias. Rev Bras Med 1999; 56 (12):117-28.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: Detecção, Avaliação e Tratamento. Arq Bras Cardiol 1993; 61(I).
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2º. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: Detecção, Avaliação e Tratamento. Arq Bras Cardiol 1996; 67 (I).
4. Valenti O, Valenti T. Como diagnosticar e tratar dislipidemias. Rev Bras Med 2003; 60 (12): 121-31.
5. Faludi AA, Araújo DB, Zatz HP, Bertolami MC, Bricarello LP. Como diagnosticar e tratar dislipidemias. Rev Bras Med 2004; 61 (12): 98-103.
6. Batista MC, Ribeiro AB. Dislipidemias. Rev Bras Med 2003; 60 (7): 443-56.
7. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2001; 77 (III).
8. Bertolami MC; Faludi AA. Como diagnosticar e tratar dislipidemias. Rev Bras Med 2002; 59 (12): 71-81.
9. Colombo ML, Bosisio E. Pharmacological activities of *Chelidonium majus* L.

- (Papaveraceae). *Pharmacol Res* 1996; 33 (2): 127-34.
10. Alonso, J. *Tratado de Fitofármacos y Nutracêuticos*. Ed. Corpus Libros. 1ª. Edición, 2004: 309-12.
 11. Baumans V, Bol CJ, Oude Luttikhuis WMT, Beynen AC. Does *Chelidonium* 3x lower serum cholesterol? *BHJ* 1987; 76:14-5.
 12. Vakil AE, Vakil YE, Nanabhai AS. Elevation of serum globulin levels in *Chelidonium majus* 6c provers. *BHJ* 1989; 78:97-9.
 13. Stickel F, Pöschl G, Steitz HK, Waldherr R, Hahn EG, Schuppan D. Acute hepatitis induced by Greater Celandine (*Chelidonium majus*). *Scand J Gastroenterol* 2003; 38(5): 565-8.
 14. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, Kirchner T, Hahn EG. Acute hepatitis induced by Greater Celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology* 1999; 117(5): 1234-7.
 15. Vahensieck U, Hahn R, Winterhoff H, Gumbinger HG, Nahrsted A, Kemper FH. The effect of *Chelidonium majus* herb extract on choleresis in the isolated perfused rat liver. *Planta med* 1995; 61: 267-70.
 16. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. *Fitoterapia racional: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde*. Editora Manole. 1ª. Edição. 2002.
 17. Kossak-Romanach A. *Homeopatia em mil conceitos*. São Paulo: Elcid. 2ª. Edição. 1993; 27.

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](#)