



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS HOMEOPÁTICOS NA
ÁREA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

Êrika Rosas

Salvador (Bahia)
2006

S586 Rosas, Êrika

Avaliação dos ensaios clínicos homeopáticos na área das doenças infecciosas e parasitárias /Êrika Fernandes Rosas Carlos da Silva. – Salvador: ER, 2006.

x, 115p.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde

Professor-orientador: José Tavares-Neto

1. Homeopatia 2. Ensaio Clínico 3. Doenças Infecciosas 4. Doenças Parasitárias 5. Revisão I. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. II. Título

CDU 615.015.32
NLM WB930



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS HOMEOPÁTICOS NA
ÁREA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

Érika Rosas

Salvador (Bahia)
2006

S586 Rosas, Êrika

Avaliação dos ensaios clínicos homeopáticos na área das doenças infecciosas e parasitárias /Êrika Fernandes Rosas Carlos da Silva. – Salvador: ER, 2006.

x, 115p.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde

Professor-orientador: José Tavares-Neto

1. Homeopatia 2. Ensaio Clínico 3. Doenças Infecciosas 4. Doenças Parasitárias 5. Revisão I. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. II. Título

CDU 615.015.32
NLM WB930



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS HOMEOPÁTICOS NA
ÁREA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

Êrika Rosas

Professor-orientador: José Tavares-Neto

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, para a obtenção do grau de mestre em Medicina e Saúde.

**Salvador (Bahia)
2006**

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

RAYMUNDO PARANÁ (Presidente), Professor Adjunto e Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

JACY ANDRADE, Professora Adjunto-doutor da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

LÚCIA NOBLAT, Professora Adjunto-doutor da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia

Membro Suplente:

JOSÉ TAVARES-NETO, Professor Adjunto-doutor e Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

I.

“Toda verdade científica é
condicionada ao estado do conhecimento
proclamado em seu tempo.”

Willian Olser

II.

A Deus que me concedeu o dom da vida e continua me concedendo saúde para alcançar os objetivos traçados por Ele.

Aos meus pais Carlos e Graça, cujos ensinamentos guiaram qualquer ato meu digno de aplauso.

Ao meu esposo Allan e aos nossos filhos Lucas e Sarah, os amores de minha vida, pela paciência, renúncia e constante incentivo.

III.

FONTES DE FINANCIAMENTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

GOVERNO DO ESTADO DO ACRE

RECURSOS PRÓPRIOS

IV. AGRADECIMENTOS

- Ao professor Dr. José Tavares-Neto, que conduziu a orientação desta dissertação com sabedoria peculiar e portou-se como um exemplo admirável de dedicação e trabalho incansável.
- Ao acadêmico do curso de medicina da Universidade Federal da Bahia Tiago Freire Ribeiro, pela valiosa colaboração como avaliador externo, participando extrema com presteza, cuidado e atenção.
- Ao acadêmico do curso de medicina da Universidade Federal do Acre Antonio Sérgio Tempesta, pela dedicada colaboração como avaliador externo, participando extrema com presteza, cuidado e atenção.
- Ao professor Osvaldo de Sousa Leal Júnior, por ter aceito contribuir com esta dissertação quando a mesma já encontrava-se em estágio adiantado, dedicando-se de forma excepcional à avaliação dos artigos.
- À bibliotecária Martha Silvia Martinez Silveira pela criteriosa busca bibliográfica e preciosas críticas que só enriqueceram a metodologia do trabalho.
- À Maria Ilani de Araújo Dantas, um grande exemplo de farmacêutica homeopata, digna de grande admiração e respeito pela retidão profissional e amor à homeopatia e que me acompanha desde os primeiros ensinamentos de filosofia e farmacotécnica homeopática até conselhos para desenvolver este trabalho.
- Aos professores do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia, pelos conhecimentos imprescindíveis quanto a pesquisa científica.
- Aos funcionários do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia pela eficiência com que desenvolveram suas atividades.

- Aos funcionários da extinta Secretaria do Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde em Rio Branco, Maria do Socorro Sousa, Graciete Lúcio Braña e Rodrigo Rezende de Almeida, pela presença sempre carinhosa em todos os momentos, principalmente os mais difíceis.
- Aos professores Dr. Raymundo Paraná e Dr. Irismar Reis de Oliveira pela atenção dispensada e pelas sugestões dadas a metodologia deste trabalho.
- À professora Dra Tânia Régis pela compreensão e apoio durante o estágio supervisionado na Bahia, sendo de um incentivo inestimável durante as dificuldades.
- Ao médico Marcony Queiroz Andrade pela constante boa vontade em colaborar com críticas e sugestões.
- À professora Maria Helena Guimarães, coordenadora do curso de Medicina da Universidade Federal do Acre, cujo auxílio possibilitou a adequada avaliação dos artigos.
- Ao médico Ms. Renaldo Moreno, pela compreensão durante as atividades acadêmicas da atividade Prática de Ensino.
- À Kátiuscia Leitão Araújo, pela amizade, pelo incentivo, pela companhia alegre e otimista durante todo o curso, especialmente no período do estágio supervisionado.
- À Maria Gerlívica de Melo Maia, representante discente, pois em momento crítico para o curso, nunca deixou de empenhar-se para viabilizar toda e qualquer medida que viesse a beneficiar um ou mais colegas do grupo.
- Aos Ms. Giovannini César Figueiredo e Ms. Nilton Ghiotti de Siqueira que gentilmente cederam suas dissertações com grande presteza.
- Aos colegas Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, pelo convívio enriquecedor e pelas trocas de experiências.

ÍNDICE

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

I. RESUMO

II. INTRODUÇÃO

III. REVISÃO DA LITERATURA

III.1. Ensaio clínico

III.2. Revisão Sistemática e Metanálise

III.3. Breves Considerações sobre Homeopatia

III.3.1. História da Homeopatia

III.3.2. Leis ou Princípios da Homeopatia

III.4. A Pesquisa Científica Homeopática

IV. OBJETIVOS

V. METODOLOGIA

VI. ARTIGO

VII. RESULTADOS

VIII. DISCUSSÃO

IX. PERSPECTIVAS DO ESTUDO

X. CONCLUSÕES

XI. SUMMARY

XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

XIII. ANEXOS

Anexo 1 – Ficha de Avaliação da Qualidade dos Artigos

Anexo 2 – Escala de Jadad

Anexo 3 – Ficha de consenso

Anexo 4 – Artigos incluídos

Anexo 5 – Artigos excluídos

Anexo 6 – Normas da Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Anexo 7 – Carta do Editor da Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Características dos ensaios clínicos incluídos neste estudo.

Tabela 1 – Distribuição da avaliação dos 18 dos ensaios clínicos, pelos dois examinadores externos (“A” e “B”), sobre os 9 itens da escala de Jadad modificada.

Tabela 2 – Comparação da avaliação padrão-ouro com as dos dois examinadores externos (“A” e “B”) dos ensaios clínicos incluídos neste estudo.

Tabela 3 – Resultado do Índice Kappa entre os examinadores externos para cada questão da Escala de Jadad modificada.

Tabela 4 – Respostas da Escala de Jadad modificada segundo o padrão ouro.

Tabela 5 – Respostas da Escala de Jadad modificada segundo os examinadores externos.

I. RESUMO

AVALIAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS HOMEOPÁTICOS NA ÁREA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS. Dentre os ensaios clínicos com medicamento homeopático publicados na literatura, não foi encontrada avaliação adequada sobre a qualidade dos mesmos. Isso motivou este estudo, em ensaios clínicos com portadores de doença infecciosa ou parasitária. Foi efetuada pesquisa bibliográfica envolvendo bases de dados eletrônicas, listas de referências dos estudos selecionados, consultas a especialistas e instituições. Na avaliação da qualidade dos ensaios selecionados foi usada a escala de Jadad modificada, com pontuação entre 0 a 9 pontos. Dos 132 artigos selecionados, apenas 18 (13,6%) observaram os critérios de inclusão deste estudo e entre esses houve boa concordância ($K=0,76$) na avaliação dos dois examinadores externos. Considerando a pontuação da mediana ($=5$), 55,6% dos ensaios foram classificados como de boa qualidade, com limites de pontos entre 5 a 9. Mesmo considerando a necessidade de aperfeiçoamento da escala aplicada, os resultados indicam necessidade de mais estudos nessa área e com maior rigor metodológico.

Palavras-chaves: Homeopatia. Ensaios clínicos. Doenças Infecciosas e Parasitárias. Revisão.

II. INTRODUÇÃO

A Homeopatia foi estruturada pelo médico alemão Christian Friedrich Samuel Hahnemann e expandiu-se rapidamente da Alemanha para outros países na primeira metade do século XIX (Hill & Doyon, 1990; Hahnemann, 1996).

Hahnemann, apesar de ser de família pobre, teve oportunidade de estudar e tornou-se um poliglota. Em 1775, aos 20 anos, iniciou o curso de Medicina na Universidade de Leipzig, durante o qual sobreviveu de traduções. O início dos seus estudos com Homeopatia ocorreu em 1790, quando traduziu a matéria médica do médico escocês William Cullen e verificou a semelhança entre os sintomas da intoxicação por quina com àqueles da malária. Seis anos depois, iniciou suas publicações com "*Ensaio sobre um novo princípio para descobrir as virtudes curativas das substâncias medicinais seguido de alguns comentários sobre os princípios admitidos até nossos dias.*" A partir de então houve uma ampla produção de conhecimentos, a maioria oriundos de experiência com a aplicação da nova teoria a partir das idéias de Hipócrates, as quais já haviam sido aplicadas anteriormente por Paracelso e Stahl. A principal destas publicações é o "Organon da Arte de Curar" de 1810, onde lançou toda a fundamentação homeopática e onde a palavra "homeopatia" foi citada pela primeira vez (Martinez, 1995).

A Homeopatia é fundamentada em quatro princípios. O primeiro deles é a experimentação no homem-são, que determina os sintomas, perturbações e alterações próprias do medicamento. O "Organon" descreve as normas da experimentação bem como a preocupação com viéses que podem impedir a descrição correta de uma patogenesia (Hahnemann, 1996). A lei dos semelhantes é o segundo princípio, originalmente definido por Hipócrates no "Tratado das coisas e do homem" (460 a.C.): "A moléstia é produzida pelos semelhantes e pelos semelhantes que se fazem tomar, os doentes readquirem seu estado de saúde"

(Hipócrates *apud* Martinez, 1995). O terceiro princípio, remédio único, determina que o paciente deva fazer uso de apenas uma unidade medicamentosa por vez, sendo ela simples ou complexa e cuja atividade seja completamente conhecida (Martinez, 1995). Finalmente, o quarto princípio da Homeopatia constitui-se nas doses mínimas ou infinitesimais, que são capazes de proteger o paciente de efeitos tóxicos, além de ampliar a patogênese (Martinez, 1995 e Hahnemann, 1996). A dinamização, processo de succussões sucessivas e ritmadas da farmacotécnica homeopática, é o último princípio e é importante para diminuir os efeitos indesejáveis durante o tratamento homeopático (Hahnemann, 1996).

Segundo Hill & Doyon (1990), a prática da homeopatia apresentou comportamentos variados nos países em geral, passando por períodos de declínio e ressurgimento ou mantendo-se estável. Atualmente, o tratamento homeopático está se tornando mais comum em toda parte, apesar da aceitação da sua efetividade ainda ser motivo de controvérsias (Novaes, 1989; Hill & Doyon, 1990; Kleijnen et al., 1991; Linde et al., 1997; Almeida, 2003). Portanto, esse é um panorama que necessita de pesquisa científica de qualidade para ser modificado, porque somente através de trabalhos bem elaborados e bem conduzidos que as várias perguntas clínicas sobre o tratamento homeopático podem ser respondidas satisfatoriamente (Kleijnen, 1991; Linde et al., 1997).

Na busca por essas respostas, o desenho de estudo mais indicado é o ensaio clínico (Pereira, 1995; Fletcher et al., 1996), controlado, randomizado e duplo-cego, porque reproduz, mais fielmente, a real situação clínica. Com esse desenho de pesquisa, os grupos de estudo são mais homogêneos, menos expostos a vieses e sendo possível inferir, com maior probabilidade de acerto, que o desfecho esteja associado à intervenção (Escosteguy, 2003). Mas, para que os resultados dos ensaios clínicos homeopáticos possam ser amplamente aceitos, esses devem obedecer aos rigores da Homeopatia e da metodologia científica.

Recentemente, com os recentes avanços das tecnologias de busca, manejo e acesso a informação bibliográfica, as revisões sistemáticas sobre ensaios clínicos com medicamentos homeopáticos se tornaram mais freqüentes (Hill & Doyon, 1990; Linde et al., 1997; Linde et al., 1999; Kleijnen et al., 1991; Cucherat et al., 2000; Dantas & Rampes, 2000; Linde & Melchart, 1998; Jonas et al., 2001; Mathie, 2003; Linde et al., 2001a; Linde et al., 2001b; Linde & Willich, 2003; Ernst, 2002; Grabia & Ernest, 2003; Almeida, 2003; Linde et al., 2003a; Linde et al., 2003b e Shang et al., 2005), não obstante essas não esclarecem com propriedade qual a qualidade metodológica dos estudos inclusos. No campo das doenças tropicais, infecciosas e parasitárias não foram encontrados estudos de revisão sobre a qualidade metodológica de pesquisas clínicas utilizando os diferentes medicamentos homeopáticos.

O presente estudo visa avaliar a qualidade dos ensaios clínicos homeopáticos na área das doenças infecciosas e parasitárias, através de uma escala quantitativa. Durante este estudo, foi possível verificar a aplicação da Lei dos Semelhantes, das doses infinitesimais e do medicamento único nos ensaios clínicos selecionados e levantar as suas falhas metodológicas mais freqüentes.

III. REVISÃO DA LITERATURA

III.1. ENSAIO CLÍNICO

Os registros iniciais dos ensaios clínicos já são do século XIX. O primeiro registro de uma randomização data de 1923, quando Fisher a aplicou à pesquisa agrícola (Feinstein, 1985 *apud* Escosteguy, 2003). Posteriormente, em 1926, Amberson et al. randomizaram pacientes em um estudo sobre tuberculose, estudo esse que é também o primeiro registro de mascaramento: os pacientes não sabiam se pertenciam ao grupo controle ou grupo tratado. Contudo, o termo “placebo” somente foi usado por Diehl em 1938 (Escosteguy, 2003).

Segundo Escosteguy (2003), os ensaios clínicos são um dos tipos de estudos de intervenção onde o pesquisador controla algum aspecto da saúde dos indivíduos. Esse controle é a principal característica que os diferencia dos estudos observacionais, estes mais freqüentes. Os termos discutidos a seguir são motivo de controvérsias entre os autores. Alguns aplicam o termo “experimental” aos estudos de intervenção e outros preferem usá-lo somente para os ensaios clínicos, sendo os demais tipos chamados de “quase-experimentais”. Os estudos de intervenção podem ainda ser divididos em ensaios clínicos e ensaios de comunidade e podem avaliar esquemas profiláticos ou terapêuticos, com ou sem grupo controle, com ou sem mascaramento (cegamento) e randomizados ou não (Escosteguy, 2003). E tudo isso para evitar tendenciosidade (Fletcher et al., 1996). O ensaio clínico controlado randomizado é “um estudo prospectivo que compara o efeito e valor de uma intervenção (profilática ou terapêutica) com controles em seres humanos, no qual o investigador distribui o fator de intervenção a ser analisado de forma aleatória através da técnica de randomização” (Escosteguy, 2003).

O termo “ensaio clínico não-controlado”, também chamado de estudo do tipo “antes e depois” (Fletcher et al., 1996) é motivo de discussão entre os autores, pois alguns o aplicam para estudos onde todos os pacientes submetem-se a intervenção, mas a maioria defende que é indispensável à presença de grupo controle. Alguns autores dizem ser o termo “ensaio clínico” coerente somente com um estudo randomizado e controlado. (Escosteguy, 2003). Esse excessivo cuidado em classificar um estudo como ensaio clínico deve-se a preocupação com vieses que podem prejudicar a validade externa de um estudo. Um bom exemplo é a mudança de comportamento que os indivíduos têm ao serem objetos de estudo, o efeito Hawthorne, que pode prejudicar as conclusões de uma pesquisa clínica. Uma forma de controlar este efeito é o mascaramento e o uso de placebo, evidentemente com a presença de um grupo controle (Escosteguy, 2003). “A comparação do tratamento com a simples observação mede a parte do efeito do tratamento que vai além do efeito Hawthorne” (Fletcher et al., 1996).

O mascaramento é uma técnica interpretada diferentemente por pesquisadores e clínicos. Esses podem incorrer no erro de maximizá-lo, enquanto os pesquisadores o vêem como nada mais que “a linha de base a partir do qual são medidos os efeitos específicos de um paciente em estudo”, pois “o efeito de todos os fármacos são parcialmente atribuíveis ao efeito placebo” (Fletcher et al., 1996). Nesse momento, Fletcher et al. (1996) não fazem qualquer ressalva quanto ao tipo de tratamento, podendo este ser de qualquer natureza.

Os grupos de participantes que podem estar mascarados são quatro: “os responsáveis pela alocação dos pacientes aos seus grupos, (...) os pacientes, (...), os médicos que atendem esses pacientes (...) e os pesquisadores que avaliam os desfechos clínicos”. Mesmo assim, apenas dois termos para o ensaio clínico com mascaramento são usados: unicego (pacientes) e duplo-cego (pacientes e

pesquisadores). Quando o estudo não foi submetido à mascaramento, diz-se que é aberto (Fletcher et al., 1996).

Outros vieses aos quais o ensaio clínico está sujeito são: de aferição do desfecho (por exemplo, no caso de doenças autolimitadas), de indicação de tratamento (quando na ausência de mascaramento), por perda de seguimento e não cooperação, perdas e retiradas se não muito bem controladas (Fletcher et al., 1996; Gordis, 1996; Escosteguy, 2003). Mais uma vez, regras claras e específicas (Fletcher et al., 1996) e um estudo piloto (Gordis, 1996) podem evitar esses erros sistemáticos.

Fletcher et al. (1996) colocam a importância do grupo controle dizendo que “o valor de um tratamento só pode ser julgado comparando seus resultados com o de um curso alternativo de ação”. E ainda afirmam que a forma adequada de conduzir a comparação é tão importante quanto ela própria.

Segundo Colton (1979 *apud* Evans & Albornoz, 1996) ensaio clínico “é aquele em que os dois grupos submetidos a um processo simultâneo de investigação, são tão parecidos quanto possível em todos os aspectos a exceção que em um dos grupos os pacientes recebem ou se submetem à ação de um novo fármaco ou procedimento, enquanto que o outro grupo recebe ou se submete a uma droga ou procedimento controle”. Desse conceito é possível perceber que são características de um ensaio clínico: a condição experimental do estudo, a comparabilidade dos grupos e a presença de grupo controle. Mas um ensaio clínico bem conduzido deve ter ainda outros cuidados, como a distribuição randômica dos pacientes nos grupos, o tamanho da amostra, a ausência de co-intervenções, a uniformidade da intervenção e o mascaramento dos participantes (Escosteguy, 2003; Pereira, 1995; Fletcher et al., 1996). Um ensaio clínico de qualidade costuma ser de interpretação simples facilitando o processo de julgamento causal (Pereira, 1995). A objetividade e a simplicidade parecem ser as maiores virtudes no desenho de um ensaio clínico.

Um ensaio clínico bem conduzido terão aceitas as validades interna e externa, confirmando a veracidade das conclusões para amostra estudada, bem como extrapolando essas conclusões para outras amostras que não a população-alvo amostrada (Escosteguy, 2003).

A validade interna do ensaio clínico implica, inicialmente, na amostragem, pois os pacientes devem ter características semelhantes para evitar a heterogeneidade e levar a grupos comparáveis. Para tanto, os critérios de inclusão devem ser claros e os pacientes devem ser excluídos caso se recusem a participar ou a colaborar adequadamente por negligência ou dificuldade de compreensão. Contudo, um grande número de exclusões pode prejudicar a generalização dos resultados e a validade externa. É preciso não esquecer que o objetivo maior do estudo é a aplicação na clínica diária ao avaliar a intervenção. Logo, o pesquisador deve cuidar para reproduzir e controlar as condições tais como elas se apresentam no mundo real, evitando que um estudo de grande validade interna, torne-se inútil para a rotina clínica. Intervenções complexas e multifacetadas têm estudo difícil e interpretação complicada, mas são de mais utilidade na prática diária. A interpretação dos resultados deve ir além do “mero academicismo (...) de uma estatística correta” (Fletcher et al., 1996).

Além do convencional ensaio com grupo tratado (que recebe a intervenção) e grupo controle (que não é tratado ou recebe o tratamento convencional), há vários desenhos para um ensaio clínico (Fletcher et al., 1996). No ensaio fatorial vários fatores são analisados simultaneamente, como a administração de duas drogas (A e B) a quatro grupos: A, B, A+B e controle com placebo. No caso do “*crossover*” os grupos se submetem a administração seqüencial de dois procedimentos, onde cada participante é o seu próprio controle (Escosteguy, 2003). A troca de participantes entre os grupos pode ter sido planejada previamente ou não. Também no modelo “*crossover*”, o estudo fica sujeito à diminuição do entusiasmo dos pacientes que

naturalmente vai ocorrer ao longo do tempo, prejudicando a análise dos dados (Gordis, 1996). No ensaio $n=1$, o paciente recebe o tratamento e o controle em ordem aleatória por um breve período de tempo, e há o mascaramento do paciente e do médico. Este método é indicado quando “a atividade da doença é imprevisível, a resposta ao tratamento é imediata e o efeito de um período de tempo não é carregado para o outro” (Fletcher et al., 1996). Pacientes-controle em momentos e locais diferentes dos pacientes-experimentais são os chamados controles históricos ou não-concorrentes. Nesses casos, dificilmente os resultados em favor do tratamento experimental são poupados de viéses insuperáveis (Fletcher et al., 1996).

Castro (2004b) ressalta que na atualidade a tomada de decisão clínica é a resultante de três aspectos: situação local de atendimento; particularidades dos pacientes; e resultado de revisões sistemáticas. Isso mostra a importância dessas últimas, especialmente quando os “sujeitos da pesquisa” são ensaios clínicos, considerados como a melhor alternativa para o teste de uma hipótese (Pereira, 1995). Os ensaios clínicos controlados randomizados são o padrão de excelência da pesquisa clínica, pois é “a melhor fonte para determinar a eficácia de uma intervenção” (Escosteguy, 2003; Fletcher et al., 1996), apesar disso, têm custo elevado e são muito demorados (Fletcher et al., 1996).

Por outro lado, é extremamente delicado tomar decisões clínicas baseando-se em estudos mal desenhados ou mal executados, sejam eles ensaios clínicos ou revisões sistemáticas. Na inexistência desses bons estudos, discussões acerca da efetividade de um tratamento são inviáveis em virtude de não existir validade externa (Rothwell, 2005).

Segundo alguns autores, os ensaios clínicos dividem-se em quatro fases. A fase I está relacionada à segurança do procedimento e visa determinar a dose aceitável. A fase II preocupa-se com segurança e eficácia, são investigações em pequena escala. A fase III dedica-se à avaliação em larga escala do procedimento,

comparando-o com os procedimentos padrões disponíveis (Escosteguy, 2003). Outros autores consideram ensaio clínico como sinônimo da fase III da pesquisa clínica, não considerando as outras fases como ensaio clínico (Pereira, 1995; Escosteguy, 2003). A fase IV diz respeito à farmacovigilância (IV), com o medicamento já no mercado (Pereira, 1995; Escosteguy, 2003).

Jones (2001) apresenta alterações no desenho dessas fases. As fases I e II devem ser mascaradas, randomizadas e com amostras em tamanho representativo para que as fases III e IV sejam válidas, seguras e eficazes. A fase III com erros pode levar a resultados que sugerem a ineficácia da droga. Exemplos desses erros são medidas de desfecho mal estruturadas, estudo com uma única dose ou único tratamento, dados incompletos para cálculo de amostra, equívocos nos critérios de inclusão, exclusão e seguimento incompleto, termos de consentimento informado inadequados. O medicamento fica ainda sob contínua vigilância depois de ser lançado no mercado pela indústria farmacêutica.

Estudos experimentais como os ensaios clínicos, têm fortes implicações éticas. Uma das questões trata-se de randomização e grupo controle: é ético ter um grupo controle? Ou a randomização é ética? Ou ainda, é ético não randomizar? A importância do ensaio clínico para a evolução da medicina é indiscutível, mas até que ponto um paciente deve ser privado de um procedimento que pode melhorar sua qualidade de vida? E quando o controle se dá com placebo: porque submeter o paciente a uma simulação de tratamento? Especialmente na existência de um tratamento convencional já estabelecido? E se essa simulação for uma cirurgia? Ou, até que ponto um paciente pode ser submetido a um procedimento cuja efetividade ainda não está estabelecida? Outra questão diz respeito ao consentimento livre e esclarecido: um paciente ou familiar, tem realmente condições de discernir com segurança se realmente quer ou não participar de um ensaio clínico, muitas vezes ainda sob estado de choque da descoberta de sua enfermidade? O paciente ou

familiar teria como compreender amplamente todas as condições do estudo? Mas, como não trabalhar com o consentimento livre e esclarecido? Um terceiro ponto é: um ensaio clínico poderia ser interrompido antes do planejado? Como privar pacientes de um efeito positivo, somente porque ele já foi estabelecido? (Colton, 1974; Gordis, 1996).

Essas questões éticas estão na Declaração de Helsinque de 1964, que foram revistas em Tóquio em 1975. No Brasil, os documentos pertinentes são o Código de Ética Médica e as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS nº 196/1996) (Escosteguy, 2003). Portanto, cabe ao pesquisador na fase de elaboração do projeto rever detidamente todos os eventuais conflitos éticos que a pesquisa pode suscitar ou originar, buscando solucioná-los antecipadamente e sempre privilegiando os interesses e benefícios aos sujeitos da pesquisa.

III. 2. REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

O volume de conhecimento científico produzido tem tornado imperativo o uso de sínteses e revisões de literatura para a tomada de decisões na área de saúde, sejam clínicas, administrativas, de planejamento ou mesmo para o direcionamento racional de novos estudos.

A divulgação científica também cresceu muito. Em 1940, havia cerca de 2.300 revistas biomédicas e 50 anos depois esse número é de 25.000. Esse panorama abriu espaço para o aparecimento e disseminação de vários tipos de revisões de literatura inicialmente de forma narrativa, com forte conotação pessoal do autor. A partir de 1980, as sínteses passaram a apresentar elevado rigor metodológico dotadas de reprodutibilidade (revisões sistemáticas) e com apoio bioestatístico (metanálise) (Coutinho, 2003). A Medicina Baseada em Evidências surge, onde a

tomada de decisão clínica perde a conotação empírica e passa a pedir provas científicas rigorosas (Atallah & Castro, 2000a).

Para a comprovação da eficácia de um método terapêutico ou profilático, a medicina baseada em evidências indica o conjunto de ensaios clínicos randomizados e controlados como o melhor desenho de estudo (Atallah & Castro, 2000a; Furlan, 2000) e revisões sistemáticas configuram-se em estudos capazes de “obter provas científicas de intervenções na saúde” sendo consideradas o meio mais confiável para a tomada de decisão clínica (Sackett, 1997 *apud* Atallah & Castro, 2000b).

Segundo Coutinho (2003), a conferência de Potsdam (Alemanha) em março de 1994, definiu a revisão sistemática como a “abordagem sistemática, com metodologia claramente definida, visando minimizar os erros nas conclusões” e a metanálise como sendo “a análise estatística para combinar e sintetizar os resultados de vários estudos”, cujo “principal objetivo é calcular uma medida única que combine os resultados de várias pesquisas (medida-sumário)”. Castro (2004b) ressalta que a metodologia deve ser claramente definida “para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos e para coletar e analisar os dados destes estudos incluídos na revisão”.

Os primeiros trabalhos que organizaram dados de estudos independentes foram na área da agricultura e datam do início do século XX. A partir de 1970, técnicas estatísticas sofisticadas são agregadas a essas revisões e em 1976 o termo “metanálise” foi citado pela primeira vez por Gene Glass em seu estudo sobre a efetividade da psicoterapia no tratamento de pacientes neuróticos (Coutinho, 2003).

Em 1977, Thomas Chalmers conduziu à primeira metanálise moderna na medicina clínica com o uso de anticoagulantes em pacientes com infarto agudo do miocárdio. O número de estudos com esse desenho aumentou 20 vezes entre 1989 e 1991 e em 1992 fundou-se o primeiro centro voltado para a revisão sistemática, o Cochrane Collaboration, em homenagem a Archie Cochrane, pesquisador pioneiro

na avaliação de intervenções médicas (Coutinho, 2003). Segundo Furlan (2000), essa organização conta com 866 artigos sobre metodologia de revisões e seu principal objetivo é “evitar a duplicação de esforços”, realizando, auxiliando e disseminando revisões sistemáticas de intervenções à saúde (Atallah & Castro, 2000b). O Centro Cochrane do Brasil foi fundado em 1997, na Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, juntando-se a vários outros centros como o primeiro a ser credenciado em um país em desenvolvimento (Atallah & Castro, 2000b).

As características da metanálise e da revisão sistemática permitem que esses estudos cheguem a conclusões de ordem prática com uma grande margem de segurança (Coutinho, 2003), além de aumentar a acurácia dos resultados (Mulrow, 1994 *apud* UNIFESP, 2004). As revisões sistemáticas podem sintetizar e integrar informações de forma crítica, generalizar os achados científicos, avaliar e explicar as diferenças entre estudos sobre um mesmo tópico, aumentar o poder estatístico na comparação das diferenças entre grupos com tratamentos distintos e reduzir o intervalo de confiança (Atallah & Castro, 2000a). Essas são aplicações importantes, contudo a revisão sistemática exige muito tempo disponível, um grande trabalho intelectual, não interfere imediatamente na qualidade dos ensaios clínicos e requer um trabalho de equipe (Atallah & Castro, 2000b).

Segundo Castro (2004b), a revisão sistemática pode chegar a três tipos de conclusões: recomendar ou não a intervenção analisada (quando os estudos são de boa qualidade e percebe-se a diferença entre os grupos); não chegar a nenhum consenso sobre a recomendação da intervenção (os estudos analisados têm qualidade, mas não se percebe a diferença entre os grupos); ou a ausência de evidência sobre a pergunta inicial. Dessa forma, as revisões sistemáticas têm uma importância clínica quando indicam o tratamento eficiente, dissipando questionamentos e sugerindo a implantação de novas terapêuticas (Atallah & Castro,

2000b), e também uma importância na pesquisa, indicando as áreas carentes de evidência científica (Atallah & Castro, 2000b).

Os artigos incluídos em uma revisão sistemática devem obedecer a critérios de inclusão e exclusão claramente definidos, uma vez que são fontes secundárias de dados para o estudo retrospectivo, o que pode favorecer a vários tipos de vieses. Portanto, as fontes desses artigos devem ser variadas e confiáveis e podem se compor de referências bibliográficas dos artigos identificados; bases eletrônicas de publicações; especialistas no tema; resumos de encontros científicos e base de registros de estudos (Coutinho, 2003).

Após uma exaustiva busca na literatura, é possível que nenhum dos ensaios clínicos encontrados justifique o uso de uma determinada terapia usada há décadas ou milênios (Atallah & Castro, 2000b). Nesta situação, Atallah & Castro (2000b) colocam que a metanálise não pode ser realizada por insuficiência de dados.

Segundo o CDR Report (Khan, 2000 *apud* UNIFESP, 2004), uma revisão sistemática deve ser conduzida em três estágios. O primeiro estágio é o planejamento que deve identificar a necessidade da revisão e preparar e desenvolver o projeto de revisão. No segundo estágio de execução, é feita a identificação da literatura, a seleção dos estudos, a avaliação da qualidade dos estudos, a extração dos dados, a monitorização do processo e a síntese dos dados. A apresentação e divulgação são o terceiro estágio, quando são apresentados o relatório e as recomendações sobre as evidências úteis (ou não) à prática clínica.

A recomendação do Cochrane Handbook (Clarke, 2001 *apud* UNIFESP, 2004; Atallah & Castro, 2000b) segue 7 passos: formulação da pergunta, localização e seleção dos estudos, avaliação crítica dos estudos, coleta de dados, análise e apresentação dos dados, interpretação dos resultados, aperfeiçoamento e atualização da revisão.

Nesse contexto, a avaliação inicial da qualidade dos estudos é fundamental e, em seguida, o poder estatístico da revisão, até para melhorar o planejamento de novos ensaios clínicos. Há ainda a necessidade de avaliar a própria revisão e saber como escolher entre duas ou mais revisões (Castro, 2004b). Portanto a revisão sistemática é uma publicação “viva”, porque permanece em constante processo de revisão e atualização (UNIFESP, 2004).

III.3. BREVES CONSIDERAÇÕES SOBRE HOMEOPATIA

III.3.1. HISTÓRIA DA HOMEOPATIA

As bases da Homeopatia foram publicadas pelo médico alemão Christian Friedrich Samuel Hahnemann no século XIX (Hill & Doyon, 1990).

Hahnemann nasceu em Meissen, em 1755 e formou-se médico em 1779 em Erlangen tendo se dedicado também aos estudos de química, física, história natural e mineralogia. Durante seus estudos, sustentava-se de traduções e aulas de idiomas, visto que, além do alemão, dominava francês, inglês, italiano, espanhol, sírio, latim, grego, hebreu e árabe. Já em 1782, produziu os primeiros textos médicos, um artigo sobre câncer e um guia para tratamento de chagas e feridas cutâneas. Em 1787, a morte de um amigo que não pôde curar, o levou a questionamentos que o levaram a abandonar a medicina e voltar a viver de traduções (Martinez, 1995).

Em 1790, traduziu a matéria médica de um médico escocês William Cullen interessando-se pelos efeitos da quina como terapia e pelas febres terçãs que sofriam os trabalhadores que haviam tido contato com quina (Martinez, 1995). Então administrou o medicamento a si próprio originando o primeiro estudo intervencional da Homeopatia, descobrindo como aplicar a Lei dos Semelhantes enunciada por Hipócrates e aplicada por Paracelso e Stahl (Martinez, 1995). Apesar de ser um

procedimento incomum, Hahnemann não foi pioneiro, mas sim fortemente influenciado por John Hunter, do qual publicou uma tradução em 1789 onde Hunter descrevia a auto inoculação de sífilis. Isso para defender a idéia de que o organismo não poderia ter duas doenças ao mesmo tempo (Weiner, 1994). No segundo volume da tradução Hahnemann descreveu o ensaio: “Tomei (...) duas vezes por dia quatro dracmas (12,80g) de quina pura. Meus pés, extremidades dos dedos, etc., tornaram-se primeiramente frios, me senti lânguido e sonolento; (...) todos esses sintomas ordinariamente característicos da febre intermitente apareciam-me uns depois dos outros (...). Estes paroxismos apresentavam uma duração de três a quatro horas cada vez e reapareciam se repetia a dose do mesmo modo” (Hahnemann *apud* Martinez, 1995). Posteriormente, padronizaram-se as condições dos experimentos para as determinações das patogenesias (Hahnemann 1996).

As próximas experimentações de Hahnemann foram publicadas em 1791, usando enxofre, beladona, digital, ipeca, prata, ouro, licopódio e cloreto de sódio. Em 1796, publicou "Ensaio sobre um novo princípio para descobrir as virtudes curativas das substâncias medicinais seguido de alguns comentários sobre os princípios admitidos até nossos dias", o qual marcou a primeira publicação dessa nova doutrina médica (Martinez, 1995).

Em 1805, Hahnemann publicou sua primeira matéria médica chamada de *Fragmentos de Viribus Medicamentorum Positive in Sano Corpore Humano Observatis* com 27 substâncias e em 1810, publicou “Organon da arte de curar”, onde a palavra “homeopatia” foi citada pela primeira vez: “homois” (semelhante) e “pathos” (sofrimento, dor). De 1811 a 1821, Hahnemann publicou em 6 volumes “Matéria Médica Pura” com as patogenesias de 64 medicamentos, e as suas 21 obras originais e 25 traduções, contam ainda com “Enfermidades Crônicas, sua natureza especial e seu tratamento homeopático”, de 1828, onde condensou 12 anos de prática em Homeopatia (Martinez, 1995). Contudo, apesar do seu título sugerir

discussão de prática clínica, está é uma obra mais teórica, pois contém somente dois relatos de casos.

O “Organon” é a publicação de Hahnemann que condensa a doutrina homeopática (Martinez, 1995) e apresenta-se dividido em parágrafos, segundo os assuntos que discute (Hahnemann, 1996). Os temas abordados ao longo dos parágrafos são vários. Dentro do estudo homeopático é necessário redefinir o processo de cura com vistas a observar se esse fim foi de fato alcançado. Os parágrafos 26 e 27 do “Organon” detalham o restabelecimento da saúde como a substituição da afecção dinâmica mais fraca (doença natural), por outra mais forte e muito semelhante àquela (doença artificial), restabelecendo “a integridade do princípio vital (...) e o retorno da saúde”. O foco central é o princípio vital, ser imaterial que diferencia o objeto inanimado do ser vivo, sendo que a integridade deste princípio se reflete no paciente em saúde física e emocional como um todo (Hahnemann, 1996). Segundo Barollo (1996), o Princípio Vital, Força Vital ou Energia Vital é uma energia não perceptível aos nossos sentidos, mas integrante de um composto substancial que inclui corpo físico, mente e espírito, e que coordena o funcionamento psicofísico do indivíduo.

A partir do parágrafo 149, o “Organon” discute vários aspectos inerentes ao tratamento, os quais devem ser observados durante a validação de estudo que se intitule homeopático, tais como: tempo de cura; como fazer a escolha do medicamento mais adequado quando o *simillimum* não é encontrado; o manejo das agravações no tratamento homeopático; definições das doenças sob os conceitos homeopáticos (agudas e crônicas; intermitentes e alternantes; e os três principais miasmas crônicos: psora, sicose e sífilis); cuidados que o paciente deve ter durante o tratamento e a seqüência dos medicamentos administrados (Hahnemann, 1996).

Desde o seu surgimento, a efetividade da Homeopatia é questionada, com polêmicas e divergências até hoje entre homeopatas e médicos da medicina

convencional. Após a implantação da Homeopatia na Alemanha, autoridades médicas alemãs legalmente constituídas movem processos nas Academias e na justiça comum acusando a nova terapêutica de prática ilegal da medicina. Alguns culminam com condenações. Além disso, divergências entre Hahnemann e seus seguidores alemães provocam rompimentos e um clima hostil para a permanência do médico em sua pátria. Nesse cenário, Hahnemann casa-se novamente e sua segunda esposa é filha de um país onde a Homeopatia está em ascensão: a França. Em 1835, Hahnemann fixa residência em Paris, onde permaneceu até falecer em 1843 (Novaes, 1989).

A Homeopatia chegou ao Brasil através do médico homeopata francês, formado na Faculdade de Medicina de Montpellier, Benoit Jule Mure que aportou no Rio de Janeiro em 21 de novembro de 1840. Na Europa, Dr. Benoit Mure fundou o dispensário homeopático de Palermo, Itália, o dispensário da Rua La Harpe, em Paris e propagou a Homeopatia na Sicília e em Malta (Novaes, 1989).

Já em janeiro de 1841, começa a difundir seus conhecimentos, inicialmente ao Dr. A J Souto Amaral e ao Dr. Thomaz da Silva, e, em seguida, a Vicente José Lisboa, José da Gama e Castro, dentre outros. Em 19 de dezembro de 1841, publica o primeiro artigo sobre Homeopatia no Jornal do Comércio. Em 1848, Mure retorna à Europa após publicar o Manual de Homeopatia e fundar o Instituto Homeopático do Brasil (Novaes, 1989).

A homeopatia brasileira passa então por um período de estagnação até que, em 1900, mudanças políticas acenam para a regularização do ensino da Homeopatia no Brasil. Nos anos seguintes, houve a criação de uma enfermaria homeopática no hospital da Marinha e a criação de dispensários homeopáticos em Curitiba e São Paulo. Inicia-se então o período áureo da Homeopatia no Brasil quando Dr. Licínio Cardoso a assume a presidência do Instituto Hahnemanniano do Brasil. A partir de 1912, a gestão do Dr. Licínio Cardoso consegue sucessos sem precedentes, como a

criação da Faculdade Hahnemanniana e a fundação do primeiro hospital homeopático em 11 de maio de 1916 (Novaes, 1989).

Em 25 de dezembro de 1918, o presidente Wenceslau Braz reconhece o exercício legal da clínica homeopática pelos profissionais habilitados pelo Instituto Hahnemanniano (Novaes, 1989). Já nessa época o médico-homeopata deveria inicialmente formar-se na medicina convencional: “Medico homoeopathico é aquelle que além dos conhecimentos geraes da Medicina, tem um conhecimento especial de Therapeutica Homoeopathica e observa a lei do *Similia*” (Cardoso *apud* Novaes, 1989).

Em 8 de julho de 1952, a Lei nº 1.552 torna obrigatório o ensino de farmacotécnica homeopática nas faculdades de Farmácia do país, cujos medicamentos têm seu comércio e manipulação regulamentados pelo Decreto nº 57.447 de 20 de dezembro de 1965. A parte geral da Farmacopéia Homeopática Brasileira foi aprovada em 25 de novembro de 1976 pelo Decreto nº 78.841. Em 1980, a Homeopatia foi reconhecida pelo Conselho Federal de Medicina como especialidade médica através da Resolução nº 1000 e em 1982 foram estabelecidos os critérios para obtenção do título de especialista “consubstanciando assim uma denominação que vinha desde o Código Sanitário do Império, em 1886” (Kossak-Romanach *apud* Novaes, 1989). Em 1991, a Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas publica a primeira edição do Manual de Normas Técnicas para Farmacotécnica Homeopática, cuja terceira e última edição data de novembro de 2003 (ABFH, 1995; ABFH, 2003).

Em todo o mundo, a Homeopatia e outras terapêuticas não convencionais, estão se difundindo e hoje de 30 a 70% dos pacientes dos países desenvolvidos utilizam medicina alternativa, complementar ou não convencional (Linde et al., 1997). A homeopatia foi introduzida nos Estados Unidos pelo Dr. Hans Burch Gram ainda em 1825. Outros nomes norte-americanos também merecem destaque como Henry

Detwiller (1828) e Constatine Hering (1830). No período áureo, em 1900, os EUA contavam com 15.000 médicos homeopatas. A esse período, seguiu-se um arrefecimento e em 1976 havia apenas 225 médicos homeopatas americanos. A prática clínica homeopata norte americana acumula fracassos, provavelmente devido ao crescimento muito rápido e desorganizado. Situação também agravada por constantes ataques dos adeptos da medicina convencional (Weiner, 1994). Atualmente, cerca de 3,4% dos americanos usam homeopatia pelo menos uma vez no intervalo de um ano (Eisenberg et al., 1998 *apud* Linde et al., 2001a). Apesar de toda a controvérsia gerada pelo tema, a Homeopatia está em expansão, ainda que de forma variável em diferentes países. Na Europa, encontram-se farmácias homeopáticas com tanta facilidade quanto farmácias comuns e vale a pena citar como centros importantes: Alemanha, Suíça, Holanda e Áustria; além de outros centros não europeus como Nova Zelândia, Austrália, Canadá, Paquistão, México e Índia (Weiner, 1994; Linde et al., 2001a).

Atualmente, segundo Linde (2001a), a polêmica permanece. De um lado, os céticos não são convencidos pela pequena evidência em favor da Homeopatia que os estudos têm encontrado. Em contrapartida, os homeopatas não se deixam impressionar por ensaios clínicos que não refletem o manejo correto do tratamento homeopático.

III.3.2. LEIS OU PRINCÍPIOS DA HOMEOPATIA

A Homeopatia possui quatro princípios básicos: *experimenta in homine sano*, *similia similibus curantur*, *unitas remedii* e doses mínimas, com vista ao “restabelecimento rápido, suave e duradouro da saúde ou a remoção e destruição integral da doença pelo caminho mais curto, mais seguro e menos prejudicial (...)” (§2 Hahnemann 1996).

O primeiro princípio, a experimentação no homem-são, determina os sintomas, perturbações e alterações próprias do medicamento. Para esses estudos, são precursores de Hahnemann àqueles que investigaram a inocuidade e a toxicidade dos medicamentos, como Albert von Haller (Martinez, 1995). As normas da experimentação estão cuidadosamente descritas no *Organon* a partir do parágrafo 122: como escolher e administrar o medicamento e as potências e como proceder à observação dos sinais e sintomas. Além de preocupações com vieses: confundimento (dieta, no parágrafo §125), aferição (memória do experimentador, no parágrafo 139; indução de respostas, no parágrafo 140), seleção (escolha dos experimentadores, nos parágrafos 126 e 127) (Hahnemann, 1996).

A lei dos semelhantes é o segundo princípio que, na verdade, foi apenas recuperado dos trabalhos de Hipócrates e Paracelso. O “Tratado das coisas e do homem” (460 a.C.) diz: “A moléstia é produzida pelos semelhantes e pelos semelhantes que se fazem tomar, os doentes readquirem seu estado de saúde”. (Hipócrates *apud* Martinez, 1995). No parágrafo 26 do *Organon* há relato: “Uma afecção dinâmica mais fraca é extinta de maneira duradoura no organismo vivo por outra mais forte quando esta (de espécie diferente) seja muito semelhante àquela em sua manifestação.” (Hahnemann, 1996). Hahnemann orientava que não sendo possível relacionar todos os sintomas dos efeitos das substâncias com o quadro do paciente, a escolha do medicamento deveria ser guiada pelo mais próximo, evitando prolixidade (Weiner, 1994).

Indivíduos sadios são aqueles cujas reações aos estímulos estão dentro dos limites ditos normais e quando as investigações clínicas não descobrem afecções, estando em equilíbrio psicossomático (força vital). O indivíduo sadio exposto a uma causa mórbida natural manifesta uma enfermidade natural e frente a uma causa mórbida artificial (medicamento homeopático), manifesta uma enfermidade artificial. A coincidência entre os sinais e sintomas das enfermidades natural e artificial confere

capacidade curativa ao medicamento homeopático tanto maior quanto seja a dita coincidência (Martinez, 1995).

O terceiro princípio, remédio único, determina que o paciente deva fazer uso de apenas um medicamento por vez (Hahnemann, 1996). Medicamento esse simples ou complexo, desde que ensaiado como unidade medicamentosa. Os homeopatas que obedecem fielmente este princípio são chamados de unicistas. A identidade total dos sinais e sintomas dificilmente é encontrada, e alguns médicos utilizam vários medicamentos simultaneamente. Essa prática foi repudiada veementemente por Hahnemann, nos parágrafos 273 e 274 do Organon, e, mais tarde, em 1936 por Boyd justificando que a mescla de vários medicamentos daria origem a uma nova entidade medicamentosa, de quadro patogênico desconhecido. A maior preocupação neste caso é o empirismo, pois esta medicação não estaria baseando-se em patogenesias claramente definidas (Martinez, 1995).

As doses mínimas ou infinitesimais foram primeiramente propostas por Hahnemann para proteger a vida do experimentador sadio, quando o medicamento era perigoso como no caso do arsênico. Sua grande surpresa foi que apesar da diminuição das dosagens e conseqüentemente dos efeitos tóxicos, a patogenesia do medicamento homeopático não só se mantinha como até ampliava-se (Martinez, 1995). A dinamização foi um processo introduzido na preparação do medicamento homeopático capaz de inativar a ação primária (ação provocada pelo medicamento) e manter a ação secundária ativa (reação do organismo à ação primária) (Hahnemann, 1996). Observou-se também que quanto maior a diluição, maior o tempo de ação do medicamento e mais sua ação se aprofunda, saindo do plano orgânico e agindo no plano mental (Martinez, 1995).

A Homeopatia se propõe a tratar os indivíduos doentes e não as doenças, na medida em que a experimentação se dá no homem-são e não em órgãos-sãos

(Hahnemann, 1996). Isso explica o caráter holístico da homeopatia onde o homem é um ser indivisível.

As diferenças entre a Homeopatia e outros sistemas terapêuticos são muitas, mas é possível destacar que a enantiopatia trata por uma ação contrária, paliativa; a alopatia por uma ação derivativa, heterogênea; a fitoterapia é aplicada quando o medicamento se configura um extrato vegetal; e a isopatia é o tratamento do enfermo pelo agente patógeno, como o caso de vacinas (Martinez, 1995). Logo, não é adequado chamar os tratamentos mais comuns simplesmente de alopatia, visto que sua definição não abriga alguns dos métodos não-homeopáticos. Durante as discussões, será utilizado o termo medicina convencional para as citações pertinentes.

III.4. A PESQUISA CIENTÍFICA HOMEOPÁTICA

A Homeopatia é fruto do método experimental indutivo que compreende observação, formulação de hipóteses e experimentação. Hahnemann seguiu estas etapas e estabeleceu a doutrina homeopática, cujos princípios se mantêm estáveis por mais de 190 anos. A medicina convencional acredita que a teoria precede a prática, na medida em que recomenda estabelecer a causa da doença teoricamente, para então determinar o tratamento. Já o homeopata guiar-se-á principalmente pela sintomatologia do paciente e seu relato de bem estar ou mal estar, deixando-se auxiliar, secundariamente, pelos recursos diagnósticos modernos. (Weiner, 1994).

“De acordo com o princípio de Avogrado, além de 12 ou 24 CH, não é provável que qualquer molécula da substância medicinal esteja presente em qualquer dose administrada ao paciente” (Weiner, 1994). Ao formular seu princípio, Avogrado partiu da premissa de que o átomo era indivisível. Hoje, após a identificação de partículas subatômicas e de acordo com a primeira lei da termodinâmica, aceita-se que matéria e energia são intercambiáveis. Paterson & Boyd (1931) demonstraram que o

resultado do teste de Shick poderia ser alterado por preparações homeopáticas a partir do toxóide precipitado de alumen (APT) e também a partir da membrana diftérica. Ainda nos anos 30, Persson mostrou que a fermentação da ptialina poderia ser alterada por preparações homeopáticas de cloreto de mercúrio. Em 1977, Matthew Hubbard publicou artigo onde defendeu que a energia liberada pelas moléculas poderia permear toda uma solução, ainda que na ausência de matéria. Tentativas atuais de explicação do efeito das doses ultramoleculares têm se utilizado das teorias da física moderna, como a física quântica, pois as explicações fisiológicas convencionais não se aplicam a um medicamento imaterial (Weiner, 1994).

A esta altura é pertinente resgatar da Farmacologia convencional a Lei de Arndt-Schulz, dos anos de 1870, sobre as duas fases da ação de uma droga onde doses excessivamente pequenas terão efeitos opostos aos de doses grandes. Ou seja, estímulos fracos aceleram a atividade fisiológica, estímulos medianos inibem a atividade fisiológica, e os estímulos fortes param a atividade fisiológica (Ullman, 2005). A Lei de Arndt-Schulz e a Lei dos Semelhantes são teorias harmoniosas e complementares.

Apesar da homeopatia ser alvo de muita controvérsia, o que motiva a publicação de pesquisas com efeito negativo, ainda há a interferência do viés de publicação entre as publicações homeopáticas, especialmente nas bases eletrônicas (Linde et al., 2003b). Isso favorecendo, evidentemente, os sucessos do tratamento homeopático em detrimento dos fracassos (Weiner, 1994; Linde et al., 1997).

Recentemente, revisões sistemáticas, que analisam com rigor a metodologia utilizada nos ensaios clínicos, em busca de respostas sobre a evidência científica do tratamento homeopático não costumam delimitar a situação clínica (Hill & Doyon, 1990; Kleijnen et al., 1991; Linde et al., 1997; Linde & Melchart, 1998; Linde et al., 1999; Cucherat et al., 2000; Dantas & Rampes, 2000; Jonas et al. 2001; Linde et al., 2001a; Linde et al., 2001b; Ernst, 2002; Almeida, 2003; Grabia & Ernest, 2003; Linde

et al., 2003a; Linde et al., 2003b; Linde & Willich, 2003; Mathie, 2003; Shang et al., 2005), algumas até incluem outras terapias (acupuntura e fitoterapia), além da Homeopatia (Linde et al., 2001b; Linde et al., 2003b; Linde & Willich, 2003). Nessa situação pode se tornar uma panacéia (Castro, 2004b).

Os principais estudos (Hill & Doyon, 1990; Kleijnen et al., 1991; Linde, 1997; Jonas et al. 2001; Linde et al., 2001a; Linde et al., 2003a; Linde et al., 2003b; Almeida, 2003; Shang et al., 2005), têm encontrado resultados contraditórios, e apresentam-se repletos de falhas.

Em 1990, Hill & Doyon revisaram 40 estudos duplo-cegos, randomizados e concluíram que os resultados não fornecem evidência aceitável para a eficácia do tratamento homeopático, apesar de somente 4 deles utilizarem medicamento único. Os autores acreditam que os homeopatas consideram indispensável o estabelecimento de uma terapia-padrão. Esse é um raciocínio confuso à luz da Homeopatia, o que gera a suspeita de que os autores talvez não tivessem muita intimidade com os conceitos homeopáticos. É interessante ressaltar que são discutidos detalhes de três ensaios, escolhidos por serem àqueles com maior número de participantes, mas nenhum deles aplicou a teoria unicista homeopática. O levantamento dos ensaios clínicos baseou-se na lista de Aulas (1985 *apud* Hill & Doyon, 1990), na correspondência com especialistas e indústrias de medicamentos homeopáticos, na varredura da literatura médica em geral e na base de dados Medline. Os autores consideram que o pequeno número de estudos localizados é motivo suficiente para a inclusão de todos eles na revisão, a despeito da sua heterogeneidade. A baixa comparabilidade dos ensaios clínicos desta revisão é atribuída ao fato de que avaliavam diversas patologias e os grupos controles eram extremamente variados (placebo, terapia convencional, grupo não tratado e uso de medicamento oriundo de diluição sem sucussões). Para esse último tratamento, não há nenhum tipo de fundamentação que lhe dê suporte, pois não existe medicamento

homeopático sem o processo da dinamização. Apesar disso, o estudo foi incluído. Os critérios de inclusão dos trabalhos compreendiam somente o correto processo de randomização e o grupo controle com procedimento não-homeopático. A partir desse panorama tão heterogêneo, qualquer conclusão a ser utilizada na tomada de decisão clínica está passível de contestação. Os autores discutem oportunamente as deficiências dos estudos incluídos, tais como: medidas de desfecho muito subjetivas na maioria dos estudos; em apenas 3 ensaios havia o cálculo do tamanho da amostra; número extremamente variável de participantes nos grupos; estudos com grande quantidade de participantes excluídos (variou de 5% a 41%), normalmente devido à quebra de protocolo; e houve ainda suspeita de detalhes não relatados, como randomização desequilibrada ou exclusões não descritas. Não houve avaliação formal da qualidade metodológica através de uma escala quantitativa, apenas é comentado que os estudos são deficientes. Portanto, isso tudo compromete irremediavelmente as conclusões desse trabalho.

Já Kleijnen et al. (1991), analisando 107 ensaios clínicos controlados, descreveram pequeno efeito positivo para o tratamento homeopático. Neste estudo, foram considerados 105 ensaios com resultados passíveis de análise, dos quais, 81 indicaram resultados positivos e 24 não encontraram nenhuma associação positiva em favor da Homeopatia. Contudo, esses resultados estavam comprometidos pela baixa qualidade metodológica nos objetos do estudo (Almeida, 2003; Linde et al., 2003a), pois apenas 23 deles obtiveram escore igual ou maior que 55% na escala de avaliação da qualidade metodológica. Foi discutida ainda a importância do viés de publicação, cuja relevância exata é desconhecida, principalmente num assunto controverso como a Homeopatia (Kleijnen et al., 1991). Os autores trabalharam no sentido de diminuir ao máximo a interferência do viés de publicação escrevendo e visitando muitos pesquisadores, na busca por trabalhos não publicados e por detalhes dos estudos localizados. De qualquer forma, como colocam os próprios

autores, a interferência do viés de publicação não é menos importante nos ensaios clínicos homeopáticos que nos da medicina convencional. Isso coloca ambos os tipos de ensaio em iguais condições de análise. Não foi encontrada nenhuma relação entre o resultado do ensaio e o tipo de publicação (jornal regular, jornal alternativo, relatos, livros, dissertações, etc.). Kleijnen et al. (1991) colocam que a Homeopatia clássica não será nunca uma polifarmácia e complementam que a Homeopatia é mais que outra terapia, mas uma “perspectiva diferente em medicina”. Quanto à qualidade metodológica, os ensaios foram avaliados por, no mínimo, dois pesquisadores abordando os seguintes aspectos: descrição das características dos pacientes, número de participantes, randomização, descrição da intervenção, mascaramento, relevância e descrição adequada da medida de efeito e apresentação dos resultados. As divergências foram sanadas através de discussões. A discussão do trabalho atribui relevância à descrição adequada da metodologia tão grande quanto para o desenho de estudo bem planejado e bem executado, pois descrições limitadas podem ter induzido baixos escores. Apesar dessas preocupações, a escala utilizada é excessivamente subjetiva e a metodologia é falha em alguns pontos, como a inclusão de ensaios clínicos e estudos transversais, a inclusão de estudos com co-intervenções, a inclusão de ensaios que avaliavam profilaxia e tratamento, a ausência da análise dos princípios homeopáticos, a falta de delimitação da situação clínica, o uso de dois pontos de corte diferentes, mas nenhum funcionou para exclusão de artigos. Esses deslizos podem ter sido responsáveis por uma baixa comparabilidade dos estudos e podem ter comprometido o resultado final desta revisão. Os autores talvez tenham sido parciais durante o delineamento do estudo, e sinalizam essa parcialidade em dois momentos. O primeiro seria quando emitem opinião prévia dizendo ser improvável a eficácia da homeopatia, mostrando que podem ter permitido a interferência de conceitos pré-estabelecidos. O segundo momento seria quando mostram o desconhecimento das

normas da farmacotécnica homeopática, pois avaliam que há muitas formas diferentes no preparo de medicamentos. Na discussão da revisão os autores questionam qual a maior evidência que a homeopatia poderia fornecer, quantos bons ensaios clínicos são necessários para conclusões definitivas e se os resultados de um ensaio clínico somente são convincentes com um mecanismo de ação conhecido e comprovado. É uma reflexão pertinente, uma vez que o consenso é algo dificilmente alcançado em qualquer área do conhecimento. Os autores sugerem a necessidade de desenvolver bons ensaios clínicos em humanos, com grande número de participantes e em rigorosas condições de mascaramento. Finalmente complementam que são necessários mais ensaios clínicos bem desenhados e a colaboração entre pesquisadores céticos e homeopatas para que os resultados sejam mais amplamente aceitos.

Recentemente, duas revisões publicadas no *The Lancet* causaram muito impacto com manifestações veementes favoráveis e desfavoráveis: Linde et al. (1997) e Shang et al. (2005).

Linde et al. (1997) concluíram que o efeito da homeopatia não pode ser completamente atribuído ao placebo, mas não foi encontrada evidência clínica suficiente para o efeito terapêutico homeopático. Apesar de não ter havido a utilização da similitude como critério de inclusão ou não dos estudos, e terem sido aceitos trabalhos terapêuticos e profiláticos, esta revisão parecia ter uma menor heterogeneidade, pois seus critérios de inclusão eram mais objetivos: o estudo deveria ter grupo controle com placebo e randomização ou mascaramento e não poderia referir-se a patogenias nem medidas de desfecho confusas. A busca foi detalhada utilizando bases de dados eletrônicas, contatos com pesquisadores e fabricantes, encontros e livros homeopáticos e referências nos estudos encontrados. A seleção foi feita por dois revisores e a qualidade dos ensaios foi avaliada. Os autores são honestos ao admitir que é difícil estimar a influência do viés de

publicação em seu trabalho, apesar da aplicação de testes estatísticos para amenizar isso. Foram identificados 186 estudos, mas apenas 89 preencheram todos os critérios de inclusão e totalizaram 24 categorias clínicas. Foi avaliado que somente 10% dos estudos tinham boa qualidade e dois terços eram metodologicamente pobres o que reflete a necessidade de planejar e conduzir bons estudos. A avaliação da qualidade dos estudos não foi utilizada como critério de inclusão.

Por sua vez, Shang et al. (2005) analisaram as influências de vieses em ensaios clínicos homeopáticos e em ensaios clínicos da medicina convencional, concluindo que há fraca evidência para algum efeito específico do medicamento homeopático em comparação com forte evidência para o medicamento convencional. O estudo traz uma análise estatística detalhada que visa definir a interferência de cada um dos vieses e evitou a participação de fontes financiadoras preservando a idoneidade dos resultados. É um trabalho com aspecto interessante e inovador, ao fazer o pareamento de ensaios clínicos homeopáticos e convencionais para desordens similares. Apesar de tantos cuidados, os autores cometem falhas graves: eles partiram do pressuposto de que os efeitos específicos do medicamento homeopático são implausíveis e dizem, por fim, que os achados são compatíveis com a noção de que os efeitos da homeopatia são efeitos tipo placebo; foram aceitos ensaios com características profiláticas e também terapêuticas; na avaliação da qualidade dos estudos, os autores não se preocuparam com os cuidados da aplicação da teoria homeopática, mas apenas com a randomização, com o cegamento e análise dos dados; e, na conclusão, também fazem comentários relacionando a qualidade ao tamanho dos grupos. Dos ensaios clínicos incluídos, apenas 16% obedeceram a Lei dos Semelhantes na escolha do medicamento homeopático. Houve até mesmo um estudo incluído que os autores não conseguiram determinar o tipo de intervenção homeopática. Além disso, também não houve preocupação delimitar a situação clínica. Percebe-se claramente que o grupo de

ensaios homeopáticos incluídos tinha fortes características de heterogeneidade, em detrimento da comparabilidade dos estudos. Segundo os autores, a heterogeneidade foi corrigida na análise estatística, mas o artigo não é muito claro sobre o que exatamente foi corrigido. A heterogeneidade aliada à equivocada análise na qualidade dos estudos homeopáticos comprometem a confiabilidade nos resultados desta revisão. Sendo assim, não parecem razoáveis os resultados encontrados nesta revisão, de que os efeitos da terapia homeopática explicar-se-ão por uma combinação de deficiências na metodologia ou na redação dos estudos, ao contrário dos efeitos da terapia convencional. Estudos que, talvez nem fossem considerados homeopáticos, mas sim uma “alopatização” da homeopatia, podem ter desviado a média da qualidade metodológica para baixo. Tal qual Hill & Doyon (1990) e Kleijnen et al. (1991), esses autores não demonstram grande intimidade nem com a filosofia nem com a clínica homeopática. Apesar de tudo isso, os autores colocam que é necessário identificar particularidades metodológicas para contextos clínicos diferentes.

Outras revisões que se propuseram a estudar aspectos diversos da homeopatia, tiveram menor impacto e estudaram enfoques variados, desde ensaios clínicos, até agravações, efeitos adversos de medicamentos e outros estudos de revisão sistemática.

Scofield (1984 *apud* Kleijnen et al., 1991), atribui a pequena evidência para a eficácia da homeopatia ao fato dos trabalhos experimentais possuírem desenho, execução e relato ruins.

Um efeito superior ao placebo, mas comprometido por falhas metodológicas e inconsistências é encontrado por Linde & Melchart, 1998, com uma superioridade: selecionou apenas estudos com homeopatia individualizada, apesar de serem metodologicamente mais difíceis, o que parece ser um grande diferencial neste trabalho de revisão. Mais uma vez, os autores agrupam trabalhos preventivos e

profiláticos, mas também restringem a inclusão a estudos randomizados ou mascarados excluindo o levantamento de patogenesias. Desta vez é citado que não houve restrição de idioma nem de grupo controle exclusivamente com placebo. A busca ocorreu nos estudos de Linde et al. (1997), bases de dados, e contato com pesquisadores. A qualidade metodológica foi avaliada a exemplo de Linde et al. (1997) com resultados altamente variáveis. Nessa publicação, Linde & Melchart (1998) sugerem que as deficiências encontradas nos estudos poderiam ser evitadas quando os ensaios clínicos fossem precedidos por estudos-pilotos, pois, esses, seriam capazes de identificar as falhas a tempo de sua correção. Discutem ainda a pequena reprodução de estudos para confirmação de resultados. Os autores colocam que não comentam sobre a “qualidade da homeopatia” nos estudos analisados, por não se sentirem suficientemente experientes para isso, o que induz a acreditar que esses autores também não tinham intimidade com o tema. Portanto, esse estudo também não discute a qualidade dos participantes, ficando exposto a agrupar estudos altamente diferentes e prejudicar seus resultados finais.

Linde et al. (1999) procuraram avaliar o impacto do estudo da qualidade nas medidas de desfecho de ensaios clínicos homeopáticos placebo-controlados, mas numa amostra heterogênea, não conseguiram estabelecer nenhuma relação linear.

A metanálise de Cucherat et al. (2000) afirma que os tratamentos homeopáticos são mais efetivos que o placebo, mas a força desta evidência é fraca devido à baixa qualidade metodológica dos estudos. Foram selecionados 150 relatos, desses 118 eram ensaios clínicos controlados, mas apenas 16 satisfizeram os critérios de seleção. Foi possível diminuir a interferência do viés de publicação, porque foram inseridos ensaios clínicos não-publicados e não houve restrição por língua. O estudo não foi cego e a avaliação da qualidade dos estudos não foi considerada nos critérios de inclusão. Mais uma vez, são agrupados estudos de qualidade metodológica diferente, o que compromete o resultado final desta revisão.

Além disso, a análise da qualidade dos ensaios não levou em consideração a similitude na escolha do medicamento, apenas 3 estudos usaram prescrição individualizada.

Jonas et al. (2001), ao avaliar a qualidade dos ensaios clínicos homeopáticos e compará-los com os ensaios da medicina convencional, mostraram que as falhas mais comuns são técnicas de amostragem e medições pobres, poucos sujeitos, terreno simples e dificuldade de replicação. Os relatos também têm problemas como a pouco detalhada descrição dos pacientes. Para a busca na literatura, os autores utilizaram Linde et al. (1997), Kleijnen et al. (1991), bases de dados eletrônicas, contatos com pesquisadores e instituições, encontros homeopáticos, referências de revisões e ensaios encontrados. Os autores ressaltam a disparidade que existe na literatura científica sobre medicina convencional e medicina homeopática. Os autores não avaliaram a aplicação da similitude. Foram critérios de inclusão, a intervenção homeopática, o tipo do desfecho, grupo controle e ser escrito em língua inglesa. A qualidade dos estudos foi avaliada, mas não foi utilizada como critério de inclusão ou exclusão dos estudos na revisão. Nos resultados, os autores apresentam que quando o tratamento homeopático foi comparado com o tratamento médico convencional, a probabilidade de um possível desfecho positivo foi significativamente maior que com o grupo placebo. Os problemas com a validade externa dos ensaios estudados são ressaltados na discussão do trabalho, mas a validade interna foi surpreendentemente similar àqueles estudos não-homeopáticos. Alguns desses resultados vêm de encontro a resultados de pesquisas anteriores. A limitação do estudo é discutida levando em consideração que não era idêntica a amostra de estudos homeopáticos e convencionais e que a escala de avaliação da qualidade dos estudos era mais direcionada às ciências comportamentais. A conclusão do trabalho sugere que a replicação de resultados é uma necessidade, bem como a determinação de um padrão-ouro para ensaios clínicos nessa área.

Linde et al. (2001a), em seu estudo de revisões sistemáticas em homeopatia, comentam que a maioria das revisões sistemáticas encontra resultados positivos, mas a evidência não é convincente. Os autores colocam que a controvérsia fundamental se resume no fato de que os céticos não se deixam convencer pela evidência a favor da homeopatia e os resultados negativos encontrados não têm impacto entre os homeopatas. Neste estudo não são discutidos detalhes fundamentais como a situação clínica, a prescrição de medicamento único ou não e a avaliação da qualidade dos estudos.

Linde et al. (2001b) em uma revisão de ensaios clínicos em homeopatia, acupuntura e fitoterapia, reafirmam a variabilidade da qualidade metodológica com falhas tanto no relato do estudo como no próprio desenho do estudo. Dessa forma os problemas da pesquisa científica parecem ser os mesmos em toda a medicina complementar. Outros problemas comuns à medicina complementar são: a falta de foco nas revisões em uma situação clínica; a comparação quase que exclusivamente com placebo nos ensaios clínicos; descrição incompleta dos critérios de inclusão e exclusão; das intervenções, controles e medidas de desfecho em ambos os tipos de estudo.

Ernst (2002) avaliou 11 revisões sistemáticas em homeopatia, incluindo metanálise, e sem restrição de idioma. Contudo, a análise dos trabalhos foi feita somente pelo próprio autor. Segundo o autor, esses estudos falham em provar fortes evidências em favor da homeopatia e não considera que haja evidência científica para o uso da mesma na prática clínica. É também a opinião de Weiner (2002) e de Almeida (2003). Este último autor se propôs a fazer uma revisão da literatura dos últimos 10 anos, mas não delimitou o tipo de estudo, adicionou os estudos *in vivo* e *in vitro* e utilizou poucas bases de dados (apenas MEDLINE e contato com pesquisadores). Almeida (2003) faz um estudo eminentemente descritivo, sem análise estatística e sem avaliar a qualidade dos artigos.

Linde et al. (2003b) comentam que tanto as revisões como ensaios clínicos em medicina complementar (homeopatia, acupuntura e fitoterapia), apresentam qualidade altamente variável; e ainda nem sempre a limitação ou não da língua está descrita nas revisões, bem como o método de alocação não está especificado nos ensaios (Linde et al., 2003b).

Mathie (2003) analisou 93 ensaios clínicos homeopáticos com grupo controle não necessariamente placebo, englobando 35 diferentes condições médicas. O autor examinou artigos publicados entre 1975 e 2002 de ensaios clínicos randomizados e/ou duplo-cegos, excluindo outras formas de publicação e sem analisar a qualidade dos estudos nem a similitude. Segundo esse autor, existe a necessidade de pesquisa homeopática em maior quantidade e qualidade, apesar de muitos homeopatas, valendo-se da soberania da clínica, negarem essa necessidade. Na opinião do mesmo autor, há muitas oportunidades no desenvolvimento de pesquisas em homeopatia.

Ullman (2005) ressalta que os homeopatas defendem a individualização do medicamento homeopático para o sucesso do tratamento e que os estudos normalmente não mostram resultados positivos para a homeopatia porque foram mal projetados.

É bem verdade que um estudo comparado exclusivamente com placebo, tem limitada relevância e credibilidade (Linde & Melchart, 1998; Linde et al., 2003b), embora tenha sua utilidade no que diz respeito ao efeito Hawthorne (Escosteguy, 2003). A comparação, com efeito, placebo é a mais comum em ensaios clínicos e revisões (Linde et al., 1997; Linde & Melchart, 1998), embora haja maior dificuldade em interpretar resultados quando a homeopatia é comparada com o tratamento-padrão. Contudo, Linde & Melchart (1998) são claros ao afirmar ser metodologicamente possível atender aos princípios básicos da homeopatia. Linde et al. (2001a), dizem que a comparação de homeopatia individualizada com tratamento

convencional encontrou poucos ensaios e com baixa qualidade, apesar da sugestão que a homeopatia individualizada é melhor que o placebo com diferença pequena entre os grupos.

A necessidade de melhorar a qualidade da metodologia e relato de ensaios clínicos homeopáticos é recomendação recorrente na maioria das revisões sistemáticas em homeopatia e em medicina complementar. Algumas das revisões sistemáticas anteriores em homeopatia perceberam que houve pequeno aumento de qualidade nos ensaios clínicos homeopáticos ao longo do tempo e especialmente daqueles publicados no MEDLINE. À medida que há aumento da qualidade metodológica, ocorre perda de resultados positivos indicando que podem ter ocorrido super-estimação nos resultados positivos em ensaios menos rigorosos (Almeida, 2003; Linde & Melchart, 1998; Linde et al., 1999; Linde et al., 2001; Jonas et al., 2001).

A avaliação da qualidade dos estudos, a escala de Jadad (Jadad et al., 1996) foi aplicada em muitas dessas revisões mais recentes (Linde et al., 1997; Linde & Melchart, 1998, Linde et al., 1999, Linde et al., 2001b). Em Linde et al. (1999) e Linde et al. (2001b) discute-se a validade da aplicação de escores na avaliação da qualidade metodológica, embora estes autores também as tenham aplicado na falta de melhores alternativas. Em algumas dessas revisões foi aplicada uma escala adicional (Internal Validity Scale), mas ainda não publicada (Linde et al., 1999).

Esse panorama reflete a baixa comparabilidade dos ensaios clínicos homeopáticos nas revisões sistemáticas anteriores, as quais também apresentam falhas metodológicas. Uma das duas principais revisões (Kleijnen et al., 1991) não analisa a aplicação dos princípios básicos da homeopatia e a outra (Hill & Doyon, 1990) não mostra qualquer preocupação com avaliação da qualidade metodológica. Nos estudos anteriores, os resultados dos ensaios clínicos são comparados sem uma análise adequada da qualidade metodológica; ou até mesmo na ausência deste

tipo de análise (Hill & Doyon, 1990; Dantas & Rampes, 2000; Ernst, 2002; Cucherat et al., 2000; Almeida, 2003). É uma situação que vai de encontro com o que recomenda Atallah & Castro (2000a) e Verhagen et al. (2000), que recomendam a inclusão somente de estudos bem desenhados e bem conduzidos, com amostra representativa, com perdas de seguimento mínimas e com análise estatística apropriada. E também contraria Chalmers (1981 *apud* Jadad et al. 1996), na medida em que este autor recomenda o mascaramento na avaliação da qualidade de ensaios clínicos, o que pode influenciar os resultados da revisão sistemática.

Daquelas revisões que analisaram a qualidade dos ensaios clínicos incluídos nas revisões, nenhuma se preocupou com aspectos inerentes a aplicação adequada da teoria homeopática.

Algumas das revisões sistemáticas anteriores têm focos bem peculiares: Dantas & Rampes (2000) dedicaram-se apenas às reações adversas; Jonas et al. (2000) avaliaram somente a qualidade metodológica em homeopatia; Linde et al., 2001b estudaram somente a qualidade metodológica em medicina complementar; Grabia & Ernest (2003) pesquisaram apenas as agravações.

Jadad et al. (1996) colocam que a avaliação dos estudos primários é um dos passos mais importantes para uma revisão ter dados confiáveis, possibilitando o crescimento da saúde pública com poucos recursos financeiros. Torna-se necessário discutir os critérios da avaliação da qualidade metodológica de estudos homeopáticos, no sentido de atender simultaneamente às exigências da medicina baseada em evidências e da teoria homeopática. Se o objetivo é mostrar se há ou não há associação positiva entre medicamento homeopático e o tratamento ou profilaxia de alguma condição clínica, é imperativo que o estudo realmente tenha estudado homeopatia e não uma variação dela. Isto é aproximar os resultados à verdade terapêutica e evitar os vieses (Jadad et al., 1996).

IV. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar a qualidade dos ensaios clínicos homeopáticos na área das doenças infecciosas e parasitárias, através de uma escala quantitativa.

SECUNDÁRIOS

1. Levantar as falhas metodológicas mais freqüentes nos ensaios clínicos selecionados.
2. Verificar a aplicação dos princípios básicos da homeopatia nos ensaios clínicos selecionados;

V. METODOLOGIA

DESENHO DO ESTUDO

Revisão sistemática

CRITÉRIOS DE BUSCA

Inicialmente, foi efetuada a busca de revisões sistemáticas em homeopatia nas bases de dados Medline¹, Embase², Lilacs³, Cochrane⁴, HomeoIndex⁵, Web of Science⁶, Hom-Inform⁷, base Dare⁸ e PubMed⁹. Dessa forma foram levantados dados já observados em outras revisões sistemáticas e com isso orientou-se as estratégias de busca evitando erros anteriormente cometidos.

Posteriormente, foi efetuada a busca dos ensaios clínicos homeopáticos no Medline¹, Embase², Lilacs³, Cochrane⁴, HomeoIndex⁵, Web of Science⁶, Hom-Inform⁷, base Dare⁸ e PubMed⁹. Em seguida, os estudos identificados foram classificados em selecionados e não-selecionados, depois em incluídos e excluídos, de acordo com os critérios especificados a seguir. Outras fontes de informação foram consultadas como revistas não-indexadas, consulta a especialistas e associações especializadas, consulta a indústrias de medicamentos homeopáticos e revisão das referências bibliográficas dos estudos selecionados.

Na pesquisa bibliográfica, as publicações foram levantadas usando as seguintes palavras-chaves: “homeopathy or homoeopathy” and “parasitosis or

1 http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?!sisScript=iah/iah.xis&base=MEDLINE_1966-1992&lang=p e http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?!sisScript=iah/iah.xis&base=MEDLINE_1993-2004&lang=p

2 Elsevier Science Bibliographic Databases. EMBASE. Disponível em: <<http://www.embase.com>>. Acesso em: 8 jun. 2004.

3 <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?!sisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=p>

4 <http://cochrane.bireme.br/>

5 <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?!sisScript=iah/iah.xis&base=HomeoIndex&lang=p>

6 www.isinet.com/products/citation/wos/

7 [http://www.hom-inform.org./](http://www.hom-inform.org/)

8 www.bireme.br

9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>

parasite or parasitic diseases” or “infection or infectious diseases or communicable disease or bacterial infections or mycoses” and “clinical trials or randomized controlled trial or blind or placebo”. Nessas buscas, colaborou a bibliotecária Martha Silveira, colaboradora do Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde da FAMEB-UFBA.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Estudos intervencionais sob a forma de ensaio clínico;
2. Uso obrigatório de medicamento homeopático;
3. Estudo cuja situação clínica se refira a doença de etiologia comprovadamente e exclusivamente infecciosa ou parasitária;
4. Ensaios obrigatoriamente em humanos;
5. Trabalhos publicados nas línguas inglesa, francesa, italiana, espanhola e portuguesa.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Estudos cuja etiologia da doença não esteja suficientemente esclarecida para que a mesma seja classificada como infecciosa ou parasitária;
2. Estudos que tratem de levantamento de patogenesias;
3. Estudos que tratem de profilaxia;
3. Estudos analisados somente a partir de uma revisão sistemática;
4. Relatos de casos ou série de casos;
6. Publicações em idiomas não incluídos;
7. Publicações na forma de teses ou comunicados em congressos.

SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os estudos identificados na busca foram submetidos a análise dos critérios de inclusão e exclusão de acordo com o texto do resumo, se houvesse.

Caso o resumo não fosse localizado ou não fosse suficientemente esclarecedor, era solicitado a biblioteca de referência uma cópia do artigo publicado para análise de sua inclusão.

AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS

Segundo Jadad (1996), a avaliação da qualidade dos ensaios clínicos pode ser realizada por marcadores individuais, listas ou escalas. Essas últimas podem ser facilmente reproduzidas e assim serem incorporadas à metodologia da revisão sistemática (Jadad, 1996). Contudo, existe falta de evidência para a inclusão e exclusão de itens nas escalas e seus respectivos escores, além de necessitar de que os artigos apresentem informações suficientes quando o espaço para publicação é restrito e não existe uma forma padronizada para todas as revistas e jornais (Jadad, 1996).

Existem mais de 30 listas de critérios, porém as de Jadad são as mais difundidas e as únicas validadas (Furlan, 2000). Sendo assim, parte do instrumento utilizado foi a escala de Jadad (Anexo 1 – parte I). Isso só foi possível porque nenhum dos três itens da escala de Jadad era específico para dor, situação clínica na qual a escala foi validada (Jadad, 1996). Esta primeira parte dedicava-se a itens relacionados com a redução de vieses.

As modificações sugeridas na parte II (Anexo 1) devem-se a necessidade de contemplar os princípios básicos da homeopatia e aspectos que conferem qualidade a um artigo que descreve um estudo tipo ensaio clínico. Pois, segundo Jadad (1996), o desenvolvimento de instrumentos de avaliação refinados deve ser sempre perseguido.

Jadad (1996) ressalta a importância do mascaramento na avaliação, e assim a coleta de dados contou com a participação de dois avaliadores externos, geograficamente separados¹⁰ e cegos quanto ao nome dos autores e instituição a qual pertenciam, ao veículo de publicação (jornal, revista, etc), à data de publicação, às fontes de financiamento, às referências bibliográficas e aos agradecimentos. Inicialmente a escala proposta foi apresentada aos avaliadores para dirimir quaisquer dúvidas relacionadas ao seu entendimento, lhes foi apresentado um texto com informações sobre os princípios da homeopatia¹¹. Em seguida, esses examinadores¹⁰ receberam cópia somente dos textos dos artigos com uma cópia do anexo 1, cujo preenchimento deveria ser feito isoladamente, sem nenhum tipo de reunião ou discussão. Em caso de divergências, foi adotada ficha de consenso conforme Anexo 3.

Paralelamente à análise cega efetuada pelos avaliadores, foi construído um padrão ouro em reuniões com um colaborador mais experiente que os avaliadores cegos¹² e depois discutido com o Professor-orientador.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise foi descritiva. Foi construída, após a análise univariada uma escala de qualidade do estudo e usando como indicador de maior qualidade a pontuação acima da mediana.

Os cálculos de índice Kappa foram interpretados segundo Pereira (1995).

¹⁰ Antonio Sérgio Tempesta, estudante do curso de graduação de Medicina da Universidade Federal do Acre e Tiago Ribeiro, estudante do curso de graduação de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

¹¹ O capítulo da introdução e revisão de literatura desta dissertação.

¹² Professor Osvaldo de Souza Leal, Gerente de Ensino da FUNDHACRE e docente do Departamento de Medicina da Universidade Federal do Acre.

VI. ARTIGO

Título: AVALIAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS HOMEOPÁTICOS NA ÁREA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Nome da Revista ou periódico: REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL

Normas de Publicação: Anexo 6

Carta do Editor: Anexo 7

AVALIAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS HOMEOPÁTICOS NA ÁREA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

ASSESSMENT OF HOMEOPATHIC TRIALS ON THE AREA OF INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES

Êrika Fernandes Rosas Carlos da Silva¹, Antonio Sergio Tempesta¹, Tiago Freire Ribeiro², Osvaldo de Souza Leal¹, Martha Silvia Martinez-Silveira³ e José Tavares-Neto²

RESUMO

Dentre os ensaios clínicos com medicamento homeopático publicados na literatura, não foi encontrada avaliação adequada sobre a qualidade dos mesmos. Isso motivou este estudo, em ensaios clínicos com portadores de doença infecciosa ou parasitária. Foi efetuada pesquisa bibliográfica envolvendo bases de dados eletrônicas, listas de referências dos estudos selecionados, consultas a especialistas e instituições. Na avaliação da qualidade dos ensaios selecionados foi usada a escala de Jadad modificada, com pontuação entre 0 a 9 pontos. Dos 132 artigos selecionados, apenas 18 (13,6%) observaram os critérios de inclusão deste estudo e entre esses houve boa concordância ($K=0,76$) na avaliação dos dois examinadores externos. Considerando a pontuação da mediana ($=5$), 55,6% dos ensaios foram classificados como de boa qualidade, com limites de pontos entre 5 a 9. Mesmo considerando a necessidade de aperfeiçoamento da escala aplicada, os resultados indicam necessidade de mais estudos nessa área e com maior rigor metodológico.

Palavras-chaves: Homeopatia. Ensaios clínicos. Doenças Infecciosas e Parasitárias. Revisão.

SUMMARY

Amongst the trials with homeopathic remedies published in literature, evaluation adjusted on the quality of the same ones was not found. We carried out this study including trials on parasitic or infectious disease. Clinical trials were identified by a comprehensive literature search, which covered electronic databases, reference lists of relevant papers, and contacts with experts and institutions. The modified scale of Jadad was used to assess the quality of selected trials, establishing punctuation in between 0-9 points. Of 132 trials selected, only 18 (13.6%) met the inclusion criteria of this study and also good agreement ($K=0.76$) was reported for two external reviewers. Bearing in mind the median ($=5$), 55.6% of trials were considered of good quality (punctuation between 5 and 9). Despite an improvement of the applied scale could be considered, the results of our study indicate be needful more studies in this area and with high quality.

Key-words: Homeopathy. Trial. Communicable diseases. Parasitic diseases. Review.

1. Fundação Hospital Estadual do Acre e Curso de Medicina da Universidade Federal do Acre, Rio Branco, AC. 2. Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA. 3. Instituto de Ciência da Informação da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

Auxílio: CNPq, PET-Medicina, FAPESB.

Endereço para correspondência: Dra. Érika Fernandes Rosas Carlos da Silva. Alameda Manacás, 401, Ipê, 69911-880 Rio Branco, AC, Brasil.

Tel: 55 68 3901 6314, Fax: 55 68 3901 6350.

e-mail: erikarosafarma@uol.com.br

Desde a estruturação da Homeopatia por Hahnemann^{19 20}, a partir de 1790 e baseado nas teorias de Hipócrates e experiências de Paracelso e Stahl^{19 38}, essa estratégia terapêutica tem sido alvo de discussões, especialmente daqueles com formação estritamente na medicina convencional^{20 25 40}.

No ocidente, segundo Hill & Doyon²⁰, a prática da Homeopatia em cada país ou cultura teve comportamentos diversos ao longo desses últimos 200 anos, passando por períodos de declínio e ressurgimento ou mantendo-se em contínua e crescente aceitação. Atualmente, inclusive no Brasil, o tratamento homeopático está se tornando cada vez mais comum, apesar da aceitação da sua efetividade ainda ser objeto de discussão e controvérsias^{1 20 25 40}. Em vista disso, há necessidade de pesquisas clínicas de qualidade, observando os rigores da metodologia científica aplicados aos estudos de intervenção, mas sem negligenciar os princípios da Homeopatia. Só desse modo, as várias perguntas clínicas sobre o tratamento homeopático poderão ser satisfatoriamente respondidas e terão a aceitação da comunidade científica^{25 30}. Na busca por essas respostas, o desenho de estudo mais indicado é o ensaio clínico^{12 42}, controlado, randomizado e duplo-cego, porque reproduz, mais fielmente, a real situação clínica. Com esse desenho de pesquisa, os grupos de estudo ficam mais homogêneos, menos expostos a viéses e sendo possível inferir, como maior probabilidade de acerto, que o desfecho esteja mais associado a intervenção¹⁰. No caso específico de ensaio clínico com medicamento homeopático, também devem ser observados os 4 princípios básicos da Homeopatia (conhecimento sobre os efeitos da medicação homeopática em pessoa-sadia; Lei dos Semelhantes; uso de um só medicamento e com atividade completamente conhecida; e o uso de doses mínimas ou infinitesimais)^{19 38 40}.

Recentemente, com os recentes avanços das tecnologias de busca, manejo e acesso a informação bibliográfica, as revisões sistemáticas sobre ensaios clínicos com medicamentos homeopáticos se tornaram mais freqüentes^{1 5 6 8 18 20 23 25 30-37 39 44}

⁴⁵, não obstante essas não esclareceram com propriedade qual a qualidade metodológica dos estudos. Mais especificamente sobre as doenças infecciosas e parasitárias, não foram encontrados estudos de revisão ou meta-análises avaliando pesquisas clínicas utilizando medicamentos homeopáticos. Isso motivou o planejamento desta revisão sistemática, que buscou estimar qual a qualidade dos ensaios clínicos com medicamentos homeopáticos em portadores de doenças infecciosas ou parasitárias.

METODOLOGIA

Foi efetuada a busca de revisões sistemáticas de ensaios clínicos com medicamento homeopático em portadores de doenças infecciosas ou parasitárias, publicados até 2 de outubro de 2005, nas bases de dados Medline (PubMed), Embase, Lilacs, HomeoIndex, Web of Science, Hom-Inform, e da Biblioteca Cochrane (Revisões Sistemáticas da Cochrane, Resumos de Revisões sobre Efetividade, Registro Cochrane de Ensaios Controlados e Base de Dados de Referências da Metodologia Cochrane). Nesses levantamentos, foram usadas as palavras-chaves: “homeopathy or homoeopathy” and “parasitosis or parasite or parasitic diseases” or “infection or infectious diseases or communicable disease or bacterial infections or mycoses” and “clinical trials or randomized controlled trial or blind or placebo”.

Em seguida, os estudos identificados foram classificados em pré-selecionados ou não, depois em incluídos ou excluídos, de acordo com os critérios especificados adiante. Também, foram consultadas outras fontes de informação, como: revistas ou periódicos não-indexados; consulta a especialistas em Homeopatia; consulta às associações especializadas (Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas e Associação Paulista de Homeopatia); e a busca ativa das referências bibliográficas citadas nos estudos selecionados.

Foram incluídos estudos intervencionais somente sob a forma de ensaio clínico em humanos, com emprego de medicamento homeopático, e quando a situação clínica era alguma doença infecciosa ou parasitária. Além desses critérios de inclusão, o ensaio clínico deveria ter sido publicado em uma das línguas previamente estabelecidas (inglesa, francesa, italiana, espanhola ou portuguesa). Entre os critérios de exclusão, não foram selecionados os ensaios clínicos com uma ou mais das seguintes características: sendo o objetivo do estudo o tratamento profilático; pesquisa de patogenesias; algum grupo de estudo constituído por não-portadores de doença infecciosa ou parasitária; estudo sem critérios definidores (clínicos, epidemiológicos e de laboratório ou exame por imagem) do diagnóstico da doença de etiologia infecciosa ou parasitária; relato de caso(s) ou série de casos; trabalhos de conclusão de curso de pós-graduação (tese ou dissertação) ou de especialização ou de graduação (monografia); resumo de trabalho publicado em anais de evento científico ou em periódico especializado; e publicação em língua não incluída entre aquelas previamente estabelecidas.

Se o resumo da publicação estivesse disponível na base eletrônica consultada, era realizada a pré-seleção baseada nos critérios de inclusão e de exclusão. Do contrário ou em caso de alguma dúvida ou mesmo se o resumo não fosse suficientemente esclarecedor, uma cópia reprográfica completa do artigo era solicitada à biblioteca de referência. De igual modo, os artigos pré-selecionados foram solicitados às bibliotecas nacionais e estrangeiras através do Serviço Cooperativo de Acesso a Documentos (SCAD) da BIREME e do COMUT, do Instituto Brasileiro de Ciência e Tecnologia (IBICT).

Concluída a pré-seleção, todos os artigos selecionados foram integralmente lidos, anotando em formulário-padrão⁴⁴ se cumpria todos os critérios de seleção e se a metodologia utilizada observava todos os critérios de inclusão e exclusão.

Na etapa seguinte, foi construído um banco de dados com as referências bibliográficas aparentemente de interesse do presente estudo, citadas por cada artigo, selecionado ou não, mas só incluindo aquelas não encontradas no levantamento das bases de dados eletrônicos. Essas novas referências foram investigadas seguindo os mesmos procedimentos anteriores, de pré-seleção e seleção.

Segundo Jadad et al.²² a avaliação da qualidade dos ensaios clínicos pode ser feita por marcadores individuais, listas ou escalas. Existem mais de 30 listas de critérios, porém os de Jadad são os mais difundidos e os únicos validados¹⁶. Na intenção de aperfeiçoar o instrumento de avaliação, foram adicionadas 4 perguntas à escala de Jadad, a qual tem originalmente 5 perguntas, sobre⁴⁴: 1. propriedade dos critérios de inclusão adotados na publicação; 2. em referência a propriedade dos critérios de exclusão; 3. se o ensaio selecionado observava os aspectos fundamentais da terapêutica homeopática; e 4. se havia ou não co-intervenções no estudo publicado.

Para cada pergunta com resposta positiva era acrescentado um ponto, mas sendo negativa não somava ponto ou quando a resposta não era possível ser determinada²². Também a escala de Jadad²² estabelece subtrair um ponto, nos casos com resposta não claramente estabelecida ou descrita sobre os critérios de randomização da amostra ou de mascaramento. Portanto, na avaliação de cada ensaio selecionado a pontuação recebida poderia variar de 0 a 9 pontos, sendo o limite máximo (=9) quando cada uma das 9 perguntas recebeu a maior (=1) pontuação.

Devido à importância do mascaramento na avaliação²², e da respectiva pontuação de cada trabalho selecionado, foram selecionados dois examinadores externos (“A” e “B”) entre acadêmicos do curso de medicina com fluência na língua inglesa. Esses avaliadores encontravam-se geograficamente separados e também “cegos” sobre as seguintes informações de cada artigo publicado: nome dos autores e instituição a

qual pertenciam; veículo de publicação (jornal, revista, etc.); data de publicação; fontes de financiamento; referências bibliográficas; e agradecimentos. Numa primeira etapa, a escala de Jadad modificada⁴⁴ foi utilizada isoladamente pelos 2 examinadores, após ter sido explicado aos mesmos, também de modo isolado, o instrumento da análise e as diversas estratégias à aferição de cada tópico a ser examinado⁴⁴. Numa etapa posterior, foi adotada a ficha de consenso⁴⁴ para as respostas discordantes.

Independentemente da análise cega efetuada pelos dois examinadores (“A” e “B”), foi realizada a avaliação padrão-ouro deste estudo, a partir das discussões conjuntas com dois outros membros da equipe, mais experientes em metodologia científica.

Os dados foram registrados na planilha do “software” SPSS 9.0[®]. Nas análises univariadas para estimativa da boa qualidade metodológica de cada estudo, foram considerados os resultados da análise padrão-ouro com valores iguais ou superiores ao da mediana. Para estimar o grau de concordância da pontuação dos examinadores “A” e “B”, foi usado o índice Kappa⁴², sendo considerado como de boa concordância se o resultado for entre 0,61 a 0,80.

RESULTADOS

Foram levantados 128 (97%) artigos em uma ou mais das bases de dados pesquisadas; outros 4 (3%) artigos foram localizados entre as referências bibliográficas de revisões sistemáticas ou em 1 ou mais daqueles 128 artigos. Todas as referências bibliográficas citadas pelas outras fontes de informação corresponderam a algum dos 132 artigos previamente levantados. Nenhum artigo foi recuperado em periódicos não-indexados.

Após análise dos 132 artigos pré-selecionados só foram incluídos 18 (13,6%) ensaios clínicos^{3 7 9 11 13-15 17 21 24 26-29 41 43 46 47} e suas características estão descritas no Quadro

1. Os outros 114 (86,4%) artigos foram excluídos⁴⁴ pelos seguintes motivos: 69 (60,5%) não eram ensaios clínicos, mas sim relato(s) de caso ou série de casos; 14 (12,3%) publicados em língua não-incluída neste estudo (12 alemã e 2 russa); 8 (7%) estudaram não-humanos; 7 (6,1%) não foram localizados nos respectivos periódicos das bibliotecas de referência, considerando o registro da referência bibliográfica em uma ou mais fontes de informação; 5 (4,4%) tinham grupos de estudo com portadores de doença não-infecciosa ou não-parasitária; 5 (4,4%) foram publicados em dois periódicos distintos (e só um deles foi considerado); 3 (2,6%) o objetivo era a profilaxia da infecção ou doença, mas não o tratamento homeopático; um (0,9%) com medicamento não-homeopático, mas sim fitoterápico; um (0,9%) não foi publicado e não foi possível a sua recuperação; e um (0,9%) foi extraviado na biblioteca de referência.

O resultado da avaliação considerada padrão-ouro, de cada ensaio selecionado, foi descrito na última coluna do Quadro 1. No geral, as respostas que tiveram menores percentuais de respostas positivas (=1) referiam-se ao método de aleatorização (examinadores: 33,3%; padrão-ouro: 17,8%) e às co-intervenções (examinadores: 16,7%; padrão-ouro: 16,7%).

Como no instrumento de avaliação havia 9 perguntas e foram incluídos 18 artigos, o número total de respostas foi 162 (Tabela 1), sendo a taxa global de concordância das mesmas entre os dois examinadores externos ("A" e "B") de 85,2% (138 respostas iguais) e índice Kappa (=0,7602) com boa concordância. A Tabela 2 mostra a comparação da análise padrão-ouro com as realizadas pelos 2 examinadores, "A" e "B", sendo boa a taxa global de concordância, respectivamente, de 84,6% (137 respostas iguais; índice Kappa=0,7487) e de 79% (128 respostas iguais; índice Kappa=0,6671).

Apenas em 4 (22,2%) artigos^{9 41 43 47} houve pleno consenso das respostas dos dois examinadores externos. Nos outros 14 artigos, em 7 houve uma pergunta com

respostas discordantes^{11 14 21 24 26 28 46}; em outros 6, duas respostas foram discordantes^{3 13 15 17 27 29}; e 1 artigo⁷ teve 5 respostas sem consenso entre os examinadores “A” e “B”. Portanto, totalizando 24 (14,8%) respostas com discordância entre os 2 examinadores.

Todos os 18 artigos selecionados (Quadro 1) foram publicados entre 1985 a 2005, sendo 14 (78,8%) antes do ano 2000. Nesses 18 ensaios clínicos^{3 7 9 11 13-15 17 21 24 26-29 41 43 46 47}, os limites da pontuação total variaram de 0 a 9 (Quadro 1), sendo a moda 7, a média 4,72 e a mediana 5. Dez (55,6%) dos artigos^{9 11 13 21 24 27 28 29 41 43} selecionados alcançaram pontuação igual ou superior à mediana (≥ 5), sugerindo a boa qualidade metodológica dos mesmos. Entre esses, oito^{9 11 13 21 28 29 41 43} descreveram desfecho positivo ou eficácia da resposta terapêutica.

Em outra análise, dez trabalhos^{3 9 13-15 21 24 26 28 43}, dos 18 selecionados, utilizaram homeopatia individualizada e entre esses apenas três^{15 26 43} não fizeram co-intervenções. Sendo assim, só uma (5,6%) publicação⁴³ observou os princípios da Homeopatia e também alcançou a pontuação máxima (Quadro 1); no entanto, nesse artigo⁴³ a amostra é heterogênea com sujeitos da pesquisa portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a outra parte constituída de doentes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS/SIDA).

Por outro lado, o agente etiológico da doença investigada não foi devidamente esclarecido em dois artigos (malária⁹ e filariose²⁶). Em duas outras publicações^{28 29}, os critérios definidores do diagnóstico foram exclusivamente clínicos, e uma delas²⁸ incluiu crianças de ampla faixa etária com infecções respiratórias altas e baixas (Quadro 1). Quatro (22,2%)^{3 14 15 21} dos 18 estudos selecionados avaliaram o medicamento homeopático em casos de otite média aguda, também com diagnóstico fundamentado exclusivamente em critérios clínicos e sem investigação microbiológica, e duas dessas investigações^{14 15} também incluíram crianças de ampla faixa etária, inclusive adolescentes¹⁴ (Quadro 1).

Por sua vez, entre aquelas 8 publicações^{3 9 14 15 21 26 28 29}, com distorção nos critérios diagnósticos ou nas características da amostra, quatro^{9 21 28 29} foram previamente consideradas como de boa qualidade metodológica e sendo essas excluídas a freqüência dessa categoria de qualidade passaria de 55,6% (10/18) para 33,3% (6/18).

DISCUSSÃO

Neste trabalho, os critérios de inclusão previamente estabelecidos foram fundamentais para alcançar a maior homogeneidade dos 18 ensaios clínicos selecionados e também garantiu alguma comparabilidade entre os mesmos.

Também não deve ser desconsiderada a exclusão de 14 publicações, pré-selecionadas, escritas nas línguas alemã ou russa, mas em virtude da impossibilidade de tradução confiável foi mantida a restrição para esses idiomas. Entretanto esses 14 artigos excluídos, especialmente os 12 em língua alemã, talvez tivessem alterado os resultados observados, apesar de que os estudos com maior impacto geralmente são publicados na língua inglesa.

Alguns aspectos de interesse não foram incluídos na avaliação dos artigos, como: analisar em separado os critérios de mascaramento (ou “cegamento”) do observador e dos sujeitos da pesquisa; cálculo do tamanho da amostra; se houve ou não estudo-piloto; adequada análise estatística; critérios de comparabilidade dos grupos; se houve enviesamento dos resultados pelas perdas ou se os casos excluídos, durante o andamento da pesquisa, foram incluídos na análise estatística (princípio da intenção de tratar); se foi corretamente descrito o desfecho clínico; se houve aprovação do estudo por Comitê de Ética em Pesquisa; se houve citação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; e a descrição do local e do período de desenvolvimento do estudo, entre outros indicadores relacionados à qualidade de um ensaio clínico.

Esses outros itens de qualidade do ensaio clínico não foram incluídos na escala de Jadad modificada⁴⁴, e provavelmente se fosse aplicado esse procedimento todas as publicações avaliadas neste estudo teriam pontuações muito mais baixas ou mesmo nulas. Além disso, neste estudo não houve limite da data de publicação e se aqueles itens fossem incorporados na escala de Jadad²² a maioria das publicações mais antigas receberia as mais baixas pontuações, considerando que alguns desses itens passaram a ser mais valorizados em anos mais recentes. No entanto, esses fundamentos da moderna pesquisa clínica talvez devam ser observados em futuros estudos de revisão sistemática com objetivo de avaliar a qualidade de ensaios clínicos.

Também em estudos futuros, é recomendável incluir para todos os itens pesquisados a alternativa da pontuação negativa (-1), isso para quando o artigo descrever de forma inadequada ou incorreta o tópico sob análise do examinador, e não exclusivamente, como propuseram Jadad et al.²², naquelas perguntas sobre os critérios de randomização e de mascaramento (“cegamento”). Com essa nova estratégia de análise dos ensaios clínicos, seria evitada a elevada frequência da pontuação nula (=0) e, assim, alguns trabalhos não receberiam pontuação final proporcionalmente maior. Portanto, em futura revisão da escala de Jadad modificada⁴⁴ devem ser incluídos na Ficha de Avaliação da Qualidade dos Artigos, as alternativas e os tópicos supracitados e aqueles introduzidos⁴⁴ ou propostos neste trabalho.

Apesar das limitações da escala de Jadad²², esse instrumento de avaliação, com as modificações introduzidas⁴⁴, pode ser considerado válido em virtude da boa concordância entre os dois examinadores externos, bem como desses com a avaliação padrão-ouro deste estudo.

Não foi objetivo deste estudo a avaliação da adequada resposta (desfecho) ao tratamento homeopático instituído; especialmente se for considerado que os 18

estudos abordaram diferentes doenças infecciosas ou parasitárias. Porém, a maioria dos 18 artigos selecionados, de boa qualidade, descreveu desfechos positivos ou favoráveis. Por sua vez, a avaliação da eficácia de um medicamento homeopático requer a correta aplicação da Teoria Homeopática^{19 38}, como a escolha do medicamento único, o manejo das agravações e do retorno de sintomas antigos, a monitoração dos excessos alimentares e da ausência de co-intervenções medicamentosas. Enfim, a teoria hanemaniana¹⁹ deve ser aplicada na sua plenitude, mas nos 18 artigos selecionados somente três^{15 26 43} apresentaram maior rigor quanto aos princípios homeopáticos (homeopatia individualizada e ausência de co-intervenções), e entre esses apenas um⁴³ foi caracterizado como tendo boa qualidade metodológica. Mesmo assim, esse trabalho⁴³, de melhor qualidade metodológica, tinha amostra heterogênea por ser constituída por grupos não comparáveis entre si (portadores assintomáticos de HIV e doentes com AIDS). Portanto, observando esses critérios nenhum dos 18 trabalhos selecionados apresentou rigor metodológico ou dos princípios da Homeopatia.

Não obstante, considerando exclusivamente a escala adotada para inferir a boa qualidade metodológica, mais da metade (55,6%) dos estudos foi classificada nessa categoria; porém, essa frequência de melhor qualidade seria ainda menor (33,3%) caso o instrumento de avaliação incluísse a boa norma de diagnóstico etiológico e pré-requisitos mais rígidos na seleção e de inclusão dos sujeitos da pesquisa.

Por outro lado, entre as revisões sistemáticas sobre o uso de medicamentos homeopáticos^{1 5 6 8 18 20 23 25 30-37 39 44 45}, a maioria não limitou a situação clínica e algumas até incluíram outras terapias (acupuntura e fitoterapia), além da homeopatia^{33 35 37}, enquanto outras não avaliaram a qualidade dos estudos^{1 5 6 8 20} e entre aquelas que o fizeram nenhuma considerou como critérios de inclusão a boa qualidade metodológica ou a homeopatia individualizada. Apenas uma das revisões³⁴ aplicou como critério de qualidade a homeopatia individualizada, o princípio mais

básico da Homeopatia. Outros autores^{20 25 34 45} foram tão explícitos em sua opinião contrária a Homeopatia, que deixam dúvidas sobre a imparcialidade dos resultados. Alguns estudos de revisão^{34 45} ainda incluíram, simultaneamente, ensaios clínicos sobre tratamento e profilaxia, comprometendo a homogeneidade da amostra. Portanto, essas revisões sistemáticas são mais confusas do que esclarecedoras, tornando o estudo dos ensaios clínicos com o uso de medicamento homeopático bastante mais complexo ou induzindo o examinador a supor ser a Homeopatia verdadeira panacéia⁴, situação combatida por Atallah & Castro² e Verhagen et al.⁴⁹. Esses autores^{2 49} enfatizaram que na revisão sistemática só devem ser inclusos estudos bem desenhados e conduzidos, com amostra representativa, com perdas de seguimento mínimas e análise estatística apropriada. No mesmo sentido, Chalmers, citado por Jadad et al.²², recomenda o mascaramento na avaliação da qualidade de ensaios clínicos, do contrário isso irá influenciar os resultados da revisão sistemática. Pelos motivos já expostos, é até esperado o pequeno número de ensaios clínicos com o uso de medicamentos homeopáticos, especialmente ao comparar ao número com medicamentos convencionais publicados nas duas últimas décadas. Por outro lado, ao avaliar o tratamento homeopático com a metodologia aplicada ao tratamento convencional sempre haverá o risco da conclusão de que os resultados do primeiro são iguais ou semelhantes aos observados com placebo. Isso em parte ocorre porque no convencional o objetivo é a busca da ação medicamentosa direcionada à determinada doença, enquanto no homeopático é imperativo observar a individualidade e as peculiares características da teoria hanemaniana¹⁹.

Em conclusão, neste estudo foi realizada a aplicação da escala de Jadad para avaliação de ensaios clínicos homeopáticos, e que também mostrou aspectos que indicam a necessidade de aperfeiçoamento desse instrumento. Mesmo desconsiderando a análise das várias controvérsias, homeopatia *versus* medicina convencional, não é possível deixar de constatar a carência qualitativa e quantitativa

de ensaios clínicos com medicamento homeopático em doenças infecciosas ou parasitárias. No entanto, isso não pode ser mais uma justificativa para colocar o estudo da Homeopatia em segundo plano ou como estratégia terapêutica de segunda linha. Em vista disso, e também pelo menor custo dos medicamentos homeopáticos⁴⁸, é necessário, especialmente nos países em desenvolvimento, o fomento de mais estudos clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida RMVR. A critical review of the possible benefits associated with homeopathic medicine. *Revista do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de São Paulo* 58: 324-331, 2003.
2. Atallah AN, Castro AA. Medicina baseada em evidências: o elo entre a boa ciência e a boa prática clínica. Disponível em: <http://www.epm.br/cochrane/ebm.htm>, acesso em 6 set 2000.
3. Barnett ED, Levatin JL, Chapman EH, Floyd LA, Eisenberg D, Kaptchuk TJ, Klein JO. Challenges of evaluating homeopathic treatment of acute otitis media. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 19: 273-275, 2000.
4. Castro AA. Revisão sistemática e meta-análise. In: Goldenberg S, Guimarães CA, Castro AA. *Elaboração e apresentação de comunicação científica*. São Paulo, 2002-2006. Disponível em: <http://www.metodologia.org>, acesso em 25 abr. 2004.
5. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. Evidence of clinical efficacy in homeopathy: a meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Clinical Pharmacology* 56: 27-33, 2000.
6. Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects?: a systematic review. *The British Homoeopathic Journal* 89: S35-S38, 2000.
7. De TK. Studies on *Cynodon dactylon*, an indigenous drug in the treatment of amoebiasis. *Hahnemannian Homoeopathic Sandesh* 13: 283-288, 1989.

8. Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *British Journal of Clinical Pharmacology* 54: 577-582, 2002.
9. Erp VM, Brands M. Homoeopathic treatment of malaria in Ghana: open study and clinical trial. *The British Homeopathic Journal* 85: 66-70, 1996.
10. Escosteguy CC. Estudos de intervenção. In: Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck G (eds.), *Epidemiologia*. Atheneu: São Paulo, p.151-160, 2003.
11. Ferley JP, Zmirou D, D'Adhemar D, Balducci F. A controlled evaluation of a homoeopathic preparation in the treatment of influenza like syndromes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 27: 329-335, 1989.
12. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3ª edição, Artes Médicas: Porto Alegre, p. 256-262, 1996.
13. Frass M, Linkesch M, Banyai S, Resch G, Dielacher C, Löbi T, Endler C, Haidvogel M, Muchitsh I, Schuster E. Adjunctive homeopathic treatment in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in an intensive care unit. *Homeopathy* 94: 75-80, 2005.
14. Frei H, Thurneysen A. Homeopathy in acute otitis media in children: treatment effect or spontaneous resolution? *The British Homoeopathic Journal* 90: 180-182, 2001.
15. Friese KH, Kruse S, Ludtke R, Moeller H. The homoeopathic treatment of otitis media in children: comparisons with conventional therapy. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 35: 296-301, 1997.
16. Furlan AD. Em busca de evidência para a prática médica diária. *Acta Fisiátrica* 7: 20-28, 2000.
17. Gaucher C, Jeulin D, Peycru P, Amengual C. A double blind randomized placebo controlled study of cholera treatment with highly diluted and succussed solutions. *The British Homoeopathic Journal* 83: 132-134, 1994.

18. Grabia S, Ernest E. Homeopathic aggravations: a systematic review of randomised, placebo-controlled clinical trials. *Homeopathy* 92: 92-98, 2003.
19. Hahnemann, S. *Organon da arte de curar*. Tradução da 6. ed. alemã por Edméa M. Vilela e Izaac Carneiro Soares. Robe, São Paulo, 1996.
20. Hill C, Doyon F. Review of randomized trials of homoeopathy. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 38: 139-147, 1990.
21. Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2: 177-183, 2001.
22. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 17: 1-12, 1996.
23. Jonas WB, Anderson RL, Crawford CC, Lyons JS. A systematic review of the quality of homeopathic clinical trials. *BioMed Central Complementary and Alternative Medicine* 1:12, 2001. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/1/12>, acesso em 31 jul. 2004.
24. Kainz JT, Kozel G, Haidvogel, Smolle J. Homoeopathic versus placebo therapy of children with warts on the hands: a randomized, double-blind clinical trial. *Dermatology* 193: 318-320, 1996.
25. Kleijnen J, Knipschild P, Riet G. Clinical trials of homoeopathy. *British Medical Journal* 302: 316-323, 1991.
26. Kumar A, Mishra N. Effect of homoeopathic treatment on filariasis. *The British Homeopathic Journal* 83: 216-219, 1994.
27. Labrecque M, Audet D, Latulippe LG, Drouin J. Homeopathic treatment of plantar warts. *Canadian Medical Association Journal* 146: 1749-1753, 1992.

28. Lange-de-Klerk ESM, Blommers J, Kruik DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effect of homoeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *British Medical Journal* 309: 1329-1332, 1994.
29. Lecoq P. Les voies therapeutiques des syndromes grippaux. *Cahiers de Biothérapie* 87: 65-73, 1985.
30. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects?: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *The Lancet* 350: 834-843, 1997.
31. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Estudio general y meta-analisis de ensayos clinicos controlados de homeopatia. *La Homeopatía de México* 72: 49-54, 2003.
32. Linde K, Hondras M, Vickers A, Riet G, Melchart D. Systematic reviews of complementary therapies: an annotated bibliography. Part 3: Homeopathy. *BioMed Central Complementary and Alternative Medicine*; 1: 4, 2001. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/1/4>, acesso em 31 ago. 2004.
33. Linde K, Jonas WB, Melchart D, Willich S. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *International Journal of Epidemiology* 30: 526-531, 2001.
34. Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 4: 371-388, 1998.
35. Linde K, Riet G, Hondras M, Melchart D, Willich SN. Characteristics and quality of systematic reviews of acupuncture, herbal medicines, and homeopathy. *Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde* 10: 88-94, 2003.
36. Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. Impact of study on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *Journal of Clinical Epidemiology* 52: 631-636, 1999.

37. Linde K, Willich SN. How objective are systematic reviews?: differences between reviews on complementary medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine* 96: 17-22, 2003.
38. Martinez JA. *Farmacia homeopática: doctrina y tecnica farmaceuticas*. Albatros: Buenos Aires, 1995.
39. Mathie RT. The research evidence base for homeopathy: a fresh assessment of the literature. *Homeopathy* 92: 84-91, 2003.
40. Novaes RL. *O tempo e a ordem: sobre a homeopatia*. Cortez: São Paulo, 1989.
41. Papp R, Schuback G, Beck E, Burkard G, Bengel J, Lehl S, Belon P. Oscillococcinum in patients with influenza-like-syndromes: a placebo-controlled double-blind evaluation. *The British Homoeopathic Journal* 87: 69-76, 1998.
42. Pereira MG. *Epidemiologia: teoria e prática*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 273, 291-292, 364-367, 435-436, 1995.
43. Rastogi DP, Singh VP, Singh V, Dey SK, Rao K. Homeopathy in HIV infection: a trial report of double-blind placebo controlled study. *The British Homeopathic Journal* 88: 49-57, 1999.
44. Rosas E. *Avaliação dos ensaios clínicos homeopáticos na área das doenças infecciosas e parasitárias*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, 2006.
45. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JAC, Pewsner D, Egger M. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects?: comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *The Lancet* 366: 726-732, 2005.
46. Subramanyam VR, Mishra N, Rai Y, Rakshit G, Pattnaik NM. Homeopathic treatment of filariasis: experience in an Indian rural setting. *The British Homeopathic Journal* 79: 157-160, 1990.

47. Torbicka E, Brzozowska-Binda A, Wilczynski J, Uzerowicz A. RSV infections in infants: therapy with a homeopathic preparation. *Biomedical Therapy* 16: 256-260, 1998.
48. Trichard M, Chaufferin G, Nicoloyannis N. Pharmacoeconomic comparison between homeopathic and antibiotic treatment strategies in recurrent acute rhinopharyngitis in children. *Homeopathy* 94: 3-9, 2005.
49. Verhagen AP, Bie RA, Lenssen AF, Vet, HCW, Kessels AGH, Boers M, Brandt PA. Impact of quality items on study outcome: treatments in acute lateral ankle sprains. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 16: 1136-1146, 2000.

Quadro 1 – Características dos ensaios clínicos incluídos neste estudo.

AUTOR	PAÍS	DOENÇA ESTUDADA	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	PRINCIPAIS RESULTADOS OBSERVADOS E CONCLUSÃO (ÕES) DO(S) AUTOR (ES)	PONTUAÇÃO
Barnett et al. ³	EUA	Otite média aguda	24 crianças com idades entre 8 e 77 meses	Estudo piloto	2
DE TK ⁷	Índia	Amebíase	240 indivíduos com trofozoítos nas fezes	51 indivíduos apresentaram melhora clínica e resposta terapêutica.	1
Erp & Brands ⁹	Gana	Malária (espécie?)	92 pessoas no ensaio aberto; e 74 no duplo-cego	Melhora clínica (90,7% aberto vs. 83,3% duplo-cego).	7
Ferley et al. ¹¹	França	Influenza	478 indivíduos maiores de 12 anos, e com menos de 24 horas de doença	Maior proporção de casos melhorados num prazo de 48 horas de tratamento.	5
Frass et al. ¹³	Áustria	Sepsis	70 indivíduos, diagnóstico clínico-epidemiológico	O tratamento homeopático pode ser uma medida terapêutica adicional proveitosa.	7
Frei & Thurneysen ¹⁴	?	Otite média aguda	131 crianças com idades entre 0 e 16 anos	O controle da dor foi atingido 2,5 vezes mais rápido.	2
Friese et al. ¹⁵	Alemanha	Otite média aguda	131 crianças com idades entre 6 meses e 11 anos	70,7% daqueles tratados com Homeopatia não apresentaram recidivas (vs. 56,5% com tratamento convencional); e 29,3% dos tratados com Homeopatia tiveram no máximo 3 recidivas (vs. 43,5% com tratamento convencional e com 6 recidivas no máximo).	4
Gaucher et al. ¹⁷	Peru	Cólera	80 pacientes	Além dos problemas técnicos, não mostrou diferença entre a Homeopatia e o placebo, apesar do resultado favorável para Homeopatia no estudo piloto.	3
Jacobs et al. ²¹	EUA	Otite média aguda	75 crianças de 1,5 e 6 anos de idade, com exsudato e dor e/ou febre por até 36 hs	Efeito positivo do tratamento homeopático.	7

Quadro 1- continuação.

AUTOR	PAÍS	DOENÇA ESTUDADA	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	PRINCIPAIS RESULTADOS OBSERVADOS E CONCLUSÃO (ÕES) DO(S) AUTOR (ES)	PONTUAÇÃO
Kainz et al. ²⁴	?	Verruga vulgar (mãos)	60 crianças entre 6 e 12 anos de idade	Não houve diferença aparente entre homeopatia e placebo.	7
Kumar & Mishra ²⁶	Índia	Filariose (espécie?)	383 indivíduos	20% menor a taxa de síndrome febril nos casos microfilarêmicos tratados.	2
Labrecque et al. ²⁷	Canadá	Verruga vulgar (pés)	174 indivíduos entre 6 e 59 anos de idade e sem tratamento por 90 dias ou mais	O tratamento homeopático não foi mais efetivo que o placebo.	7
Lange-de-Klerk et al. ²⁸	?	Infecções respiratórias	175 crianças com idades entre 18 meses e 10 anos	Medicamentos homeopáticos prescritos individualmente parecem reduzir os sintomas.	7
Lecoq ²⁹	França	Síndrome gripal	60 indivíduos com até 40 anos de idade	Houve atividade terapêutica da homeopatia em relação ao placebo.	5
Papp et al. ⁴¹	Alemanha	Influenza	372 indivíduos, com infecção até 24 hs antes da inclusão	O uso de Oscillococtinum teve efeito positivo na diminuição dos sintomas e na duração da doença.	7
Rastogi et al. ⁴³	Índia	HIV e AIDS	100 indivíduos entre 18 e 50 anos, sendo metade portadores de HIV	Possível papel da homeopatia nos portadores de AIDS.	9
Subramanyam et al. ⁴⁶	Índia	Filariose bancroftiana	383 indivíduos	A melhora clínica foi estatisticamente significativa.	0
Torbicka et al. ⁴⁷	Polônia	Vírus sincicial respiratório	128 crianças hospitalizadas	Engystol [®] é efetivo como tratamento auxiliar das infecções agudas, e na prevenção infecções subseqüentes.	4

Tabela 1 – Distribuição da avaliação dos 18 dos ensaios clínicos, pelos dois examinadores externos (“A” e “B”), sobre os 9 itens da escala de Jadad modificada⁴⁴.

Examinador B	Examinador A				TOTAL
	Sim	Não	NFPD*	NSA**	
Sim	78	2	4	0	84
Não	6	39	0	0	45
NFPD*	4	7	10	0	21
NSA**	0	1	0	11	12
TOTAL	88	49	14	11	162

(*) NFPD, não foi possível determinar; (**) NSA, não se aplicava essa pergunta, porque o método não foi aleatório ou não foi possível determinar se foi aleatório.

Tabela 2 – Comparação da avaliação padrão-ouro com as dos dois examinadores externos (“A” e “B”) dos ensaios clínicos incluídos neste estudo.

Examinador A	Padrão-ouro				TOTAL
	Sim	Não	NFPD*	NSA**	
Sim	76	8	3	1	88
Não	6	39	4	0	49
NFPD*	1	1	12	0	14
NSA**	1	0	0	10	11
TOTAL	84	48	19	11	162

Examinador B					
Sim	72	7	4	0	82
Não	8	33	2	0	44
NFPD*	3	7	13	1	24
NSA**	1	1	0	10	12
TOTAL	84	48	19	11	162

(*) NFPD, não foi possível determinar; (**) NSA, não se aplicava essa pergunta, porque o método não foi aleatório ou não foi possível determinar se foi aleatório.

VII. RESULTADOS

A lista dos 18 artigos incluídos está no anexo 4, enquanto os 114 artigos excluídos, com os respectivos motivos de exclusão, foram citados no anexo 5.

Foi calculado o índice Kappa entre os dois examinadores externos individualmente para cada questão da escala de Jadad modificada. Os resultados estão apresentados na Tabela 3 e mostram que, entre as 9 questões do instrumento utilizado, apenas duas apresentaram concordância regular (22,2%). Houve uma concordância perfeita (11,1%), quatro concordâncias ótimas (44,4%) e duas concordâncias boas (22,2%).

Tabela 3 – Resultado do Índice Kappa (K) entre os examinadores externos para cada questão da Escala de Jadad modificada.

PERGUNTA	K	INTERPRETAÇÃO
O estudo foi descrito como aleatório?	0,8666	Ótima
O método foi adequado? (aleatório)	0,6842	Boa
O estudo foi descrito como duplo cego?	1	Perfeita
O método foi adequado? (duplo cego)	0,8125	Ótima
Houve descrição das perdas e exclusões?	0,4194	Regular
A escolha do medicamento obedece a Lei dos Semelhantes?	0,6823	Boa
Os critérios de inclusão foram especificados?	0,8523	Ótima
Os critérios de exclusão foram especificados?	0,8888	Ótima
Foram evitadas co-intervenções?	0,5714	Regular

Tanto nos resultados da avaliação padrão-ouro como dos examinadores, as perguntas com menores freqüências de respostas “sim” são as que se referem às co-intervenções e ao método da randomização, como se pode verificar nas Tabelas 4 e 5.

Nos resultados da avaliação padrão-ouro, as perguntas com maiores freqüências de respostas “não” são quanto à similitude e à descrição das perdas e exclusões e dos critérios de exclusão (Tabela 4). Já segundo os examinadores, as respostas “não” são menos freqüentes quanto à similitude, à descrição do duplo cegamento e dos critérios de exclusão (Tabela 5).

As perguntas onde a falta de consenso foi mais freqüente são as que se referem ao método da randomização, à descrição das perdas e exclusões e à ausência de co-intervenções. (Tabela 5)

Tabela 4 – Respostas da Escala de Jadad modificada segundo a avaliação padrão-ouro

PERGUNTA	SIM	NÃO	NFPD(*)	NSA(**)
O estudo foi descrito como aleatório?	13 (72,2%)	4 (22,2%)	1 (5,6%)	0 (0%)
O método foi adequado? (aleatório)	5 (27,8%)	1 (5,6%)	7 (38,8%)	5 (27,8%)
O estudo foi descrito como duplo cego?	12 (66,7%)	6 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)
O método foi adequado? (duplo cego)	10 (55,6%)	2 (11,1%)	0 (0%)	6 (33,3%)
Houve descrição das perdas e exclusões?	9 (50%)	9 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
A escolha do medicamento obedece a Lei dos Semelhantes?	10 (55,6%)	8 (44,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Os critérios de inclusão foram especificados?	13 (72,2%)	5 (27,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Os critérios de exclusão foram especificados?	9 (50%)	9 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
Foram evitadas co-intervenções?	3 (16,7%)	6 (33,3%)	9 (50%)	0 (0%)

(*) NFPD, não foi possível determinar; (**) NSA, não se aplicava essa pergunta,

Tabela 5 – Respostas da Escala de Jadad modificada segundo os examinadores externos.

PERGUNTA	SIM	NÃO	NFPD(*)	NSA(**)	SC (***)
O estudo foi descrito como aleatório?	13 (72,2%)	4 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,6%)
O método foi adequado? (aleatório)	6 (33,3%)	0 (0%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)
O estudo foi descrito como duplo cego?	11 (61,2%)	7 (38,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
O método foi adequado? (duplo cego)	8 (44,4%)	0 (0%)	1 (5,6%)	7 (38,8%)	2 (11,1%)
Houve descrição das perdas e exclusões?	7 (38,8%)	4 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (38,8%)
A escolha do medicamento obedece a Lei dos Semelhantes?	8 (44,4%)	7 (38,8%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (16,7%)
Os critérios de inclusão foram especificados?	13 (72,2%)	4 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,6%)
Os critérios de exclusão foram especificados?	9 (50%)	8 (44,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,6%)
Foram evitadas co-intervenções?	3 (16,7%)	4 (22,2%)	6 (33,3%)	0 (0%)	5 (27,8%)

(*) NFPD, não foi possível determinar; (**) NSA, não se aplicava essa pergunta, (***) SC, sem consenso.

VIII. DISCUSSÃO

Em complementação a discussão apresentada no artigo (capítulo VI), os elevados resultados de concordância encontrados na avaliação geral de dados dos examinadores é confirmado pela análise individual de cada pergunta da escala de Jadad modificada, pois a maior parte (77,7%) das concordâncias está acima do índice Kappa de boa concordância. Dessa forma, confirma-se com mais solidez a reprodutibilidade do instrumento proposto neste trabalho.

As respostas “sim” interferem no escore final aumentando a qualidade do artigo, e as respostas “não” são responsáveis pelo inverso. Dessa forma, podemos dizer que as maiores falhas dos artigos avaliados devem encontrar-se nas co-intervenções, no método da randomização, na similitude, na descrição das perdas e exclusões, dos critérios de exclusão e do duplo cegamento.

A falta de consenso entre os examinadores pode indicar pontos onde a avaliação foi prejudicada pelo esclarecimento insuficiente quanto a aplicação da escala de Jadad modificada. Em estudos posteriores, os pontos que devem ser mais bem orientados aos examinadores são a análise do método da randomização, da descrição das perdas e exclusões e da ausência de co-intervenções. Logo, é possível afirmar que a desobediência à similitude, a descrição dos critérios de exclusão e do duplo cegamento são fatores que certamente contribuíram para diminuir o escore da qualidade dos artigos. Isso porque são os pontos que indicam falhas nos estudos e não indicam falhas na avaliação.

Levando-se em consideração que os dois últimos fatores podem ter sido falhas meramente redacionais, fica concluído que sabidamente a escolha do

medicamento homeopático de forma diferente a que Hahnemann orientou é determinante na diminuição da qualidade dos artigos. É possível que a repetição desse erro possa ser atribuída ao desenvolvimento de trabalhos por pesquisadores não homeopatas. Essa hipótese é subsidiada por indícios de desconhecimento da teoria homeopática. Além disso, a maioria dos autores citados nesta dissertação não publicaram outros trabalhos sobre homeopatia.

A metodologia do ensaio clínico homeopático controlado, duplo-cego, randomizado deve evitar co-intervenções; descrever critérios de inclusão; de exclusão; analisar em separado os critérios de mascaramento (ou “cegamento”) do observador e dos sujeitos da pesquisa; calcular o tamanho da amostra; fazer estudo-piloto; incluir adequada análise estatística; manter critérios de comparabilidade dos grupos; evitar o enviesamento dos resultados pelas perdas ou os casos excluídos; descrever corretamente o desfecho clínico; submeter à aprovação do estudo por Comitê de Ética em Pesquisa; incluir Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; descrever o do local e o período de desenvolvimento do estudo; escolher o *simillimum*; como fazer a escolha do medicamento mais adequado quando o *simillimum* não é encontrado; manejar as agravações e o retorno de sintomas antigos; determinar e monitorar os excessos alimentares.

Um caminho possível para que a pesquisa homeopática contemple a teoria hanhemanniana, é o crescimento da participação de clínicos homeopatas entre os pesquisadores. Além disso, a publicação de um estudo que se proponha homeopático, seja estudo primário ou estudo de revisão, poderia ser mais criteriosa quanto à individualização do tratamento.

A homeopatia merecia ser estudada melhor qualitativamente e quantitativamente pelo que se propõe a oferecer aos pacientes: resultados rápidos, suaves e duradouros a um baixo custo. Essa ferramenta terapêutica já utilizada há demasiado tempo tem comprovação científica questionada, a despeito dos numerosos bons resultados obtidos na clínica diária. É necessário que as discussões acerca da efetividade homeopática avancem, pois se repetem no mesmo patamar ao longo dos anos. Avanço esse possível apenas com o incremento da pesquisa científica.

A mudança de perfil na pesquisa científica homeopática que se faz necessária é bem mais complexa do que parece. É preciso encontrar um caminho ético na aplicação de condições imprescindíveis como randomização e mascaramento ao estudo do tratamento homeopático. Todo o desenho dos ensaios clínicos deve ser exaustivamente discutido até que sejam estabelecidas e amplamente aceitas adaptações metodológicas para respeitar os princípios homeopatas. Somente assim pode-se fazer juízo de valor quanto aos resultados dos estudos.

De qualquer forma, os interesses mercadológicos não parecem ter sintonia com terapêuticas de baixo custo sejam elas homeopatas ou não. Nem sempre os princípios mais altruístas estão presentes na escolha de projetos a serem financiados, visando o bem comum e não o retorno dos investimentos empenhados na pesquisa clínica.

IX. PERSPECTIVAS DO ESTUDO

Este trabalho sugere que estudos posteriores devem ser desenvolvidos visando o contínuo aperfeiçoamento da Escala de Jadad modificada e ampliando a aplicação do instrumento em diferentes situações.

Novas revisões sistemáticas com o objetivo de discutir o desfecho do tratamento homeopático não podem prescindir de avaliar a qualidade dos estudos nela incluídos, além de ser mais restritivas quanto aos critérios de inclusão para não prejudicar a homogeneidade da amostra.

Os ensaios clínicos levantados nesse estudo apresentam diversidades profundas quanto aos desenhos de estudo. Isso indica a necessidade de padronização com vistas a garantir a comparabilidade dos resultados e estabelecer ou não uma relação inquestionável entre desfecho e intervenção. Sendo assim, a metodologia já sistematizada demanda adaptações quando do desenvolvimento de pesquisa científica homeopática, com vistas a atender às características desta terapêutica e ampliar a aceitação dos resultados.

X. CONCLUSÕES

1. O instrumento foi considerado válido em função dos resultados estatísticos obtidos, mas ainda pode ser aperfeiçoado.
2. Observou-se diversas falhas nos estudos analisados. Algumas podendo ser atribuídas talvez à redação desatenta do artigo, mas outras se devendo certamente a erros no desenho do estudo. Entre as maiores falhas encontradas ressalta-se o desuso da homeopatia individualizada, um dos princípios fundamentais desse tipo de tratamento. Podendo, assim, descartar as conclusões acerca da utilidade do tratamento como ferramenta ou não de cura. Além da ausência de similitude, também foram encontradas falhas na descrição dos critérios de exclusão e no duplo cegamento, mas esses dois aspectos podem ter relação com deficiência redacional.
3. Foi observado freqüente relaxamento no rigor metodológico quando dos ensaios clínicos homeopáticos na área de doenças infecciosas e parasitárias, sugerindo a necessidade de desenvolver mais estudos quali e quantitativamente.

XI. SUMMARY

Amongst the trials with homeopathic remedies published in literature, evaluation adjusted on the quality of the same ones was not found. We carried out this study including trials on parasitic or infectious disease. Clinical trials were identified by a comprehensive literature search, which covered electronic databases, reference lists of relevant papers, and contacts with experts and institutions. The modified scale of Jadad was used to assess the quality of selected trials, establishing punctuation in between 0-9 points. Of 132 trials selected, only 18 (13.6%) met the inclusion criteria of this study and also good agreement ($K=0.76$) was reported for two external reviewers. Bearing in mind the median ($=5$), 55.6% of trials were considered of good quality (punctuation between 5 and 9). Despite an improvement of the applied scale could be considered, the results of our study indicate be needful more studies in this area and with high quality.

Key-words: Homeopathy. Trial. Communicable diseases. Parasitic diseases. Review.

XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida RMVR. A critical review of the possible benefits associated with homeopathic medicine. *Revista do Hospital das Clínicas*, 58:324-331, 2003.
2. Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas. *Manual de Normas Técnicas para Farmácia Homeopática*. 2. ed., Copisol: Vitória, 80 p., 1995.
3. Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas. *Manual de Normas Técnicas para Farmácia Homeopática: Ampliação dos Aspectos Técnicos e Práticos das Preparações Homeopáticas*. 3. ed., 164 p., 2003.
4. Atallah NA, Castro AA. *Medicina baseada em evidências: o elo entre a boa ciência e a boa prática clínica*. Disponível em: <<http://www.epm.br/cochrane/ebm.htm>> Acesso em 6 set. 2000.
5. Atallah NA, Castro AA. *Revisão sistemática da literatura e metanálise*. Disponível em: <<http://www.epm.br/cochrane/rsl.htm>> Acesso em 6 set. 2000.
6. Barollo CR. *Novo Aos que se tratam pela homeopatia*. 8. ed., Robe Editorial: São Paulo, 207p., 1996.
7. Castro AA. *Análise e apresentação dos resultados*. Disponível em: <<http://www.metodologia.org>> Acesso em 25 abril 2004.
8. Castro AA. *Revisão sistemática e meta-análise*. Disponível em: <<http://www.metodologia.org>>. Acesso em 25 abril 2004.
9. Coutinho ESF. Meta-análise. In: Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck G. *Epidemiologia*. Atheneu: São Paulo, 447-455 p., 2003.
10. Colton T. *Statistics in Medicine*. Little, Brown: Boston, 372p, 1974.

11. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel J-P. Evidence of clinical efficacy in homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56:27-33, 2000.
12. Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. *British Homeopathic Journal*, 89:S35-S38, 2000.
13. Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Clinical Pharmacology*, 54:577-582, 2002.
14. Escosteguy CC. Estudos de intervenção. In: Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck G (eds.). *Epidemiologia*. Atheneu:São Paulo, 151-160p, 2003.
15. Evans R, Albornoz R. *Princípios de epidemiología moderna*. Biblioteca de la Universidad Central de Venezuela: Caracas, 643p., 1996.
16. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3. ed., Artes Médica: Porto Alegre, 281p., 1996.
17. Furlan AD. Em busca de evidência para a prática médica diária. *Acta Fisiátrica*, 7:20-28, 2000.
18. Gordis L. *Epidemiology*. WB Saunders: Philadelphia, 277p., 1996.
19. Grabia S, Ernest E. Homeopathic aggravations: a systematic review of randomised, placebo-controlled clinical trials. *Homeopathy*, 92:92-98, 2003.
20. Hahnemann, S. Organon da arte de curar. Tradução da 6. ed. alemã por Edméa M. Vilela e Izaio Carneiro Soares. Robe, São Paulo, 1996.
21. Hill C, Doyon F. Review of randomised trials of homoeopathy. *Revue Epidemiologue de Santé Publique*, 38: 139-147, 1990.

22. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17:1-12, 1996.
23. Jonas WB, Anderson RL, Crawford CC, Lyons SL. A systematic review of the quality of homeopathic clinical trials. *BioMed Central Complementary and Alternative Medicine*, 1:12, 2001.
24. Jones TC. Call for a new approach to the process of clinical trials and drug registration. *British Medical Journal*, 322: 920-923, 2001.
25. Kleijnen J, Knipschild P, Riet G. Clinical trials of homoeopathy. *British Medical Journal*, 302:316-323, 1991.
26. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas, WB. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *The Lancet*, 350: 834-843, 1997.
27. Linde K, Melchart D. Randomized Controlled Trials of Individualized Homeopathy: A State-of-the-Art Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 4: 371-388, 1998.
28. Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. Impact of Study on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *Journal of Clinical Epidemiology*, 52: 631-636, 1999.
29. Linde K, Hondras M, Vickers A, Riet G, Melchart D. Systematic reviews of complementary therapies: an annotated bibliography. Part 3: Homeopathy. *BioMed Central Complementary and Alternative Medicine*, 1:4, 2001.
30. Linde K, Jonas WB, Melchart D, Willich S. The metodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acunpture. *International Journal of Epidemiology*, 30:526-531, 2001.

31. Linde K, Clausitis N, Ramírez G, Melchart D, Eitel F, V-Hedges L, Jonas WB. Estudio general y meta-análisis de ensayos clínicos controlados de homeopatía. *La Homeopatía de México*, 72:49-54, 2003.
32. Linde K, Riet G, Hondras M, Melchart D, Willich SN. Characteristics and quality of systematic reviews of acupuncture, herbal medicines, and homeopathy. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*, 10:88-94, 2003.
33. Linde K, Willich SN. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 96: 17-22, 2003.
34. Martinez JA. *Farmacía homeopática: doctrina y técnica farmacéuticas*. Albatros: Buenos Aires, 268 p., 1995.
35. Mathie RT. The research evidence base for homeopathy: a fresh assessment of the literature. *Homeopathy*, 92:84-91, 2003.
36. Novaes RL. *O tempo e a ordem: sobre a homeopatía*. Cortez: São Paulo, 302p., 1989.
37. Pereira MG. *Epidemiología: teoría e prática*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 596p., 1995.
38. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?" *The Lancet*, 365:82-93, 2005.
39. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig, Sterne JAC, Pewser D, Egger M. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *The Lancet*, 366: 726-732, 2005.

40. Trichard M, Chaufferin G, Nicoloyannis N. Pharmacoeconomic comparison between homeopathic and antibiotic treatment strategies in recurrent acute rhinopharyngitis in children. *Homeopathy*, 94: 3-9, 2005.
41. Ullman D. Scientific Evidence for Homeopathic Medicine. *Homeopathic Educational Services*. Disponível em: <<http://www.homeopathic.com/articles/research/scienti.phd>>. Acesso em 15 de dezembro de 2005.
42. UNIFESP, Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. *Curso de revisão sistemática e meta-análise*. Disponível em:<<http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise>>. Acesso em 17 de maio de 2004.
43. Verhagen AP, Bie RA, Lenssen AF, de Vet, HCW, Kessels AGH, Boers M, van den Brandt, PA. Impact of Quality Items on Study Outcome. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 16:1136-1146 , 2000.
44. Weiner M. O Livro Completo de Homeopatia. Editora Record: Rio de Janeiro, 284 p., 1994.
45. Weiner J. Studies comparing homoepathy and placebo are unhelpful. *British Medical Journal*, 325: 41, 2002.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Nome do avaliador: _____

Título do artigo: _____

Situação clínica: _____

PARTE I – ESCALA DE JADAD (Jadad et al., 1996)

	Sim	Não	Não foi possível determinar
1. O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras como "randômico", "aleatório", "randomização")?	1	0	9
2. O método foi adequado?	1	-1	9
3. O estudo foi descrito como duplo-cego?	1	0	9
4. O método foi adequado?	1	-1	9
5. Houve descrição das perdas e exclusões?	1	0	9

DIRETRIZES PARA AVALIAÇÃO

1. Randomização

O método que gerou a randomização será considerado apropriado se cada participante do estudo teve a mesma chance de receber cada intervenção e os investigadores não poderiam prever qual tratamento seria o próximo. Métodos de alocação usando data de nascimento, data de admissão, número do leito ou alternados não devem ser avaliados como apropriados.

2. Duplo cegamento

O estudo deve ser considerado duplo cego se o termo "duplo cego" foi usado. O método será considerado apropriado se está declarado que nem o avaliador, nem o participante podem identificar em qual a intervenção está alocado; ou se foi declarado o uso de placebos ativos, placebos idênticos ou simulações estão declaradas.

3. Perdas e retiradas

Participantes que foram incluídos no estudo mas não completaram o período de observação ou que não foram incluídos na análise devem ser descritos. O número e a razão das retiradas de cada grupo devem estar declarados. Se não houve perdas deve estar declarado no artigo. Se não existe declaração sobre perdas, este item não deve ser pontuado.

PARTE II – COMPLEMENTAÇÃO

	Sim	Não	Não foi possível determinar
1. A escolha do medicamento obedece à Lei dos Semelhantes?	1	0	9
2. Os critérios de inclusão foram especificados?	1	0	9
3. Os critérios de exclusão foram especificados?	1	0	9
4. Foram evitadas co-intervenções?	1	0	9

Proposta para contemplar os princípios básicos da homeopatia e aspectos que conferem qualidade a um ensaio clínico segundo foi levantando na metodologia.

ANEXO 2
ESCALA DE JADAD

1. O estudo foi descrito como aleatório (isto inclui o uso de palavras como "randômico", "randomicamente", "randomização")?
2. O estudo foi descrito como duplo-cego?
3. Houve descrição das perdas e exclusões?

PONTUANDO OS ITENS:

Dar um (1) ponto para cada “sim” e zero (0) para cada “não”. Válidos apenas números inteiros.

Dar um ponto adicional se

na questão 01, o método que gerou a seqüência de randomização foi descrito e estava apropriado (tabela de números randômicos, números gerados por computador, etc)

e/ou

se na questão 02, o método de duplo cegamento foi descrito e estava apropriado (placebo idêntico, placebo ativo, simulado, etc)

Deduzir um ponto se

na questão 01, o método que gerou a seqüência de randomização foi descrito e estava inapropriado (pacientes alocados alternadamente, ou de acordo com a data de nascimento, número do leito, etc)

e/ou

se na questão 02, o estudo foi descrito como duplo cego, mas o método de cegamento foi inapropriado (e.g., comparação de comprimidos e injetáveis sem nenhuma simulação, etc)

DIRETRIZES PARA AVALIAÇÃO

4. Randomização

O método que gerou a randomização será considerado apropriado se cada participante do estudo teve a mesma chance de receber cada intervenção e os investigadores não poderiam prever qual tratamento seria o próximo. Métodos de alocação usando data de nascimento, data de admissão, número do leito ou alternados não devem ser avaliados como apropriados.

5. Duplo cegamento

O estudo deve ser considerado duplo cego se o termo “duplo cego” foi usado. O método será considerado apropriado se está declarado que nem o avaliador, nem o participante podem identificar em qual a intervenção está alocado; ou se foi declarado o uso de placebos ativos, placebos idênticos ou simulações estão declaradas.

6. Perdas e retiradas

Participantes que foram incluídos no estudo mas não completaram o período de observação ou que não foram incluídos na análise devem ser descritos. O número e a razão das retiradas de cada grupo devem estar declarados. Se não houve perdas deve estar declarado no artigo. Se não existe declaração sobre perdas, este item não deve ser pontuado.

Fonte: Jadad et al., 1996.

ANEXO 3

FICHA DE CONSENSO

TÍTULO DO ARTIGO:

Questão em desacordo:

Sua resposta na análise anterior:

Resposta de outro avaliador:

Você muda sua resposta?: Sim Não

Caso não mude sua resposta, justifique abaixo e/ou no verso com trechos do artigo que comprovam sua decisão:

ANEXO 4

ARTIGOS INCLUÍDOS

1. Barnett ED, Levatin JL, Chapman EH, Floyd LA, Eisenberg D, Kaptchuk TJ, Klein JO. Challenges of evaluating homeopathic treatment of acute otitis media. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 19:273-5 2000.
2. De TK. Studies on Cynodon dactylon, na indigenous drug in the treatment of amoebiasis. *Hahnemann Homoeopath Sandesh*, 13: 283-288, 1989.
3. Erp VM van, Brands M. Homoeopathic treatment of malaria in Ghana: open study and clinical trial. *British Homeopathic Journal*, 85:66-70, 1996.
4. Ferley JP, Zimirou D, D'Adhemar D, Balducci F. A controlled evaluation of a homoeopathic preparation in the treatment of influenza like syndromes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 27: 329-335, 1989.
5. Frass M, Linkesch M, Banyai S, Resch G, Dielacher C, Löbi T, Endler C, Haidvogel M, Muchitsch I, Schuster E. Adjunctive homeopathic treatment in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in an intensive care unit. *Homeopathy*, 94: 75-80, 2005.
6. Frei H, Thurneysen A. Homeopathy in acute media in children: treatment effect or spontaneous resolution? *British Homeopathic Journal*, 90: 180-182, 2001.
7. Friese KH, Kruse S, Ludtke R, Moeller H. The homoeopathic treatment of otitis media in children: comparisons with conventional therapy. *International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 35: 296-301, 1997.
8. Gaucher C, Jeulin D, Peycru P, Amengual C. A double blind randomized placebo controlled study of cholera treatment with highly diluted and succussed solutions. *British Homeopathic Journal*, 83: 132-134, 1994.

9. Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trials. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2: 7-83, 2001.
10. Kainz JT, Kozel G, Haidvogel, Smolle J. Homeopathic versus placebo therapy of children with warts on the hands: a randomized, double-blind clinical trials. *Dermatology*, 193: 318-320, 1996.
11. Kumar A, Mishra N. Effect of homeopathic treatment on filariasis. *British Homeopathic Journal*, 83: 216-219, 1994.
12. Labrecque M, Audet D, Latulippe LG, Drouin J. Homeopathic treatment of plantar warts. *Canadian Medical Association Journal*, 146: 1749-1753, 1992.
13. Lange-de Klerk ESM, Blommers J, Kruik DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effect of homeopathic: Medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *British Homeopathic Journal*, 309: 1329-1332, 1994.
14. Lecoq P. Les voies therapeutiques des syndromes grippaux. *Cahiers de Biothérapie*, 87: 65-73, 1985.
15. Papp R, Schuback G, Beck E, Burkard G, Bengel J, Lehl S, Belon P. Oscillocoquinum in patients with influenza-like syndromes: a placebo-controlled double-blind evaluation. *Homeopathy*, 87: 69-76, 1998.
16. Rastogi DP, Singh VP, Singh V, Dey SK, Rao K. Homeopathy in HIV infection: a trial report of double-blind placebo controlled study. *British Homeopathic Journal*, 88: 49-57, 1999.
17. Subramanyam VR, Mishra N, Rai Y, Rakshit G, Pattnaik NM. Homeopathic treatment of filariasis: experience in an Indian rural setting. *British Homeopathic Journal*, 79: 157-160, 1990.

18. Torbicka E, Brzozowska-Binda A, Wilczynski J, Uzerowicz A. RSV infections in infants: therapy with a homeopathic preparation. *Biomedical Therapy*, 16: 256-60, 1998.

ANEXO 5

ARTIGOS EXCLUÍDOS

1. Anonymous. No efficacy of homeopathy against influenza. *Prescrire International*, 10: 24, 2001.
Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico
2. Anandam K. Treatment of leprosy by homoeopathic methodology. *Homoeopathic Heritage*, 13: 582-584, 1988.
Motivo da exclusão: artigo rejeitado pela biblioteca referida
3. Anon. Treatment of ringworm by thallium acetate. *Homeopathic World*, 62: 100-101, 1927.
Motivo da exclusão: artigo rejeitado pela biblioteca referida
4. Anon. Conselhos de homeopatia pratica: blefarite, infecçao puerperal, etc/ Advices on practical homeopathy: blepharitis, puerperal infection, fever, etc. *Revista de Homeopatia (São Paulo)*, 2: 22-23, 1938.
Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico
5. Autores não listados. Homeopathic drugs in airway infections in childhood. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 120: 819, 1995.
Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em alemão.
6. Azeem M. Potentized chamomilla cured where antibiotics failed. *Journal of the American Institute of Homeopathy*, 74: 33-34, 1981.
Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico
7. Banerji P. Intracranial cysticercosis: an effective treatment with alternative medicines. *In Vivo*, 15: 181-184, 2001.
Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

8. Betti L, Lazzarato L, Trebbi G, Brizzi M, Calzoni GL, Borghini F, Nani D. Effects of homeopathic arsenic on tobacco plant resistance to tobacco mosaic virus: theoretical suggestions about system variability, based on a large experimental data set. *Homeopathy*, 92: 195-202, 2003.

Motivo da exclusão: não foi em humanos

9. Bica I, Tang AM, Skinner S, Spiegelman D, Knox T, Gorbach S, Wilson IB. Use of complementary and alternative therapies by patients with HIV disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 9: 65-76, 2003.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

10. Bissuel F, Cotte L, Crapanne JB, Rougier P, Schlienger I, Trepo C.. Trimethoprim-sulphamethoxazole rechallenge in 20 previously allergic HIV-infected patients after homoeopathic desensitization. *AIDS*, 9:407-8, 1995.

Motivo da exclusão: não havia uma situação clínica que se encaixasse nas doenças infecciosas ou parasitárias.

11. Bocking G. Homeopathic treatment of scarlet fever? *Münchener Medizinische Wochenschrift Fortschritte der Medizin*, 143: 12-14, 2001.

Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em alemão.

12. Bodman FH. Homeopathic treatment of virus infections. *Homoepathy*, 27: 1-8, 1927.

Motivo da exclusão: artigo rejeitado pela biblioteca referida

13. Brauchli P, Reuteler I, Burki B, Saller R. Use of complementary therapies for HIV/AIDS in Switzerland. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 126: 1297-1305, 1996.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

14. Brenes-Valverde. Effectiveness of homeopathic treatment. *British Homeopathic Journal*, 89:S54, 2000.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

15. Brien S, Lewith G, Bryant T. Ultramolecular homeopathy has no observable effects. A randomized, double-blind, placebo-controlled proving trial of Belladonna 30C. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 56: 562-568, 2003.

Motivo da exclusão: não havia uma situação clínica que se encaixasse nas doenças infecciosas ou parasitárias.

16. Campos R, Amato Neto V, Castanho RE, Moreira AA, Pinto PL. Treatment of ascaridiasis with garlic (*Allium sativum*). *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo*, 45: 213-215, 1990.

Motivo da exclusão: não foi utilizado medicamento homeopático

17. Carey H. Double blind clinical trial of Borax and Candida in the treatment of vaginal discharge. *Communications of the British Homoeopathic Research Group*, 15: 12-14, 1986.

Motivo da exclusão: não havia uma situação clínica que se encaixasse exclusivamente nas doenças infecciosas ou parasitárias.

18. Carlsson T, Berqvist L, Hellgren U. Homeopathic resistant malaria. *Journal of Travel Medicine*, 3:62, 1996.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

19. Casanova. *Three year assessment of a randomized multicentric study of oscillocoquinum versus placebo* (abstract). Laboratoires Boiron, Milan (unpublished), 1992.

Motivo da exclusão: não foi publicado e não foi possível recuperar

20. Chirila M, Hristescu S, Manda G, Neagu M, Olinescu A. The in vitro action of a succused substance on the proliferative response of humana lymphocytes stimulated with phytohemagglutinin. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 30: 63-67, 1992.

Motivo da exclusão: não foi em humanos

21. Colebunders R, Dreezen C, Florence E, Pelgrom Y, Schrooten W. The use of complementary and alternative medicine by persons with HIV infection in Europe. *International Journal of STD & AIDS*, 14: 672-674, 2003.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

22. Cornu C, Poitevin B, Lion L, Gillet J, Collet JP, Poncet JE, Chauferin G, Boissel JP. Controlled clinical trial and treatment for ENT/respiratory tract infections in children: a preliminary survey of homeopathic physicians. *Therapie*, 50: 41-45, 1995.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

23. Danninger T, Gallenberger K, Kraeling J. Considerations relating to the epidemiology human immunodeficiency virus infection: the impact of bacterial antigens and consequences for treatment. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 9: 299-309, 2003.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

24. Davies AE. Clinical investigation into the action of potencies. *British Homeopathic Journal*, 60: 36-41, 1971.

Motivo da exclusão: tratava-se de profilaxia

25. De Lange, De Klerk. *Effects of homeopathic medicines on children with recurrent upper respiratory tract infections*. Academisch Proefschrift, Vrije Universiteit te Amsterdam, 1993 (thesis) Eng Full version of De Lange de Klerk, Br Med J 1994 19 Nov; 309:1329-1332.

Motivo da exclusão: trabalho publicado na forma de artigo e já incluso De Lange, 1994.

26. Desai CC. Some experiences with enteric fevers. *Hahnemannian Gleanings*, 43: 282-284, 1976.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

27. De Vicenti R, Del Medico P, Colapietro G. Tuberculinism and tuberculosis A contribution of homeopathic medicine or the etiopathogenesis, diagnosis and therapy. *Lotta Contro la Tuberculosis e le Malattie Polmonari Sociali*, 64: 337-339, 1994.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

28. Dorcsi M. Homeopathic treatment of mouth mucosa infections. *Osterreichische Zeitschrift für Stomatologie*, 75: 66-71, 1978.

Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em alemão.

29. Dorsch W. Homeopathic constitution treatment of children prone to infections. *Padiatrische Praxis*, 61: 392-393, 2002.

Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em alemão.

30. Dupire J. L'homeopathie: alternative aux traitemnets parasitaires. *Cahiers de Biotherapie*, 166: 47-53, 2000.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

31. Egan J. Evaluation of a homoeopathic treatment for subclinical mastitis. *The Veterinary Record*, 137: 127-128, 1995.

Motivo da exclusão: não foi em humanos

32. English JM. The symptoms and treatment of whooping cough, 1980-82. *Communications of the British Homoeopathic Research Group*, 16: 14-20, 1986.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico e tratava de profilaxia

33. Friese KH. Homeopathic therapy in acute throat infections. First try, than judge! *Therapiewoche*, 44: 328-334, 1994.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

34. Friese KH, Kruse S, Moeller H. Otitis media in children: a comparison of conventional and homeopathic drugs. *HNO*, 44: 462-466, 1996.

Motivo da exclusão: este é o mesmo de Friese, 1997 (artigos incluídos).

35. Fullerton H. Homoeopathic remedies for bacterial infections. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*, 12: 118-119, 2002.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

36. Gassinger CA, Wunstel G, Netter P. A controlled clinical trial for testing the efficacy of the homeopathic drug eupatorium perfoliatum D2 in the treatment fo common cold. *Arzneimittel-Forschung*, 31: 732-736, 1981.

Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em alemão.

37. Gengoux P. Homeopathic versus placebo therapy of children with warts on the hands. *Dermatology*, 195: 183, 1997.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

38. Glatthaar-Saalmuller B, Fallier-Becker P. Antiviral action of euphorbium compositum and its components. *Biologische Medizin*, 30: 243-248, 2001.

Motivo da exclusão: não foi em humanos

39. Goodyear K, Lewith G, Low JL. Randomized double-blind placebo-controlled trial of homeopathic "proving" for Belladonna C30. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 91: 579-582, 1998.

Motivo da exclusão: não havia uma situação clínica que se encaixasse nas doenças infecciosas ou parasitárias.

40. Goldberg B. Homeotherapeutics in dysentery and brucellosis. *Journal of the American Institute of Homeopathy*, 57:, 34-38, 1964.

Motivo da exclusão: artigo rejeitado pela biblioteca referida

41. Goldberg B. Homeotherapeutics in infectious and contagious disease *Journal of the American Institute of Homeopathy*, 59: 183-188, 1966.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

42. Gordon. Hypericum for boils. *Homoeopathic World*, 54: 11-13, 1919.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

43. Gottwald R, Weiser M. Homeopathic treatment of grippal infection in children. *Arztezeitschrift fur Naturheilverfahren*, 41: 348-353, 2000.

Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em alemão.

44. Goyal KK Two cases of pulmonary TB treated with homeopathy. *Homeopathy*, 91:43-46, 2002.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

45. Griggs WB. Can homoeopathy eradicate the lesions of tertiary syphilis. *Hahnemannian Gleanings*, 51: 165-168, 1984.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

46. Griggs WB. Clinical experience and homoeopathic research with the Morgan bacillus (pure). *Homoeopathic Heritage*, 25: 42-44, 2000.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

47. Griggs WB. Homeopathic therapeutics of infectious diarrhoeas. *Hahnemannian*, 86:126-34, 1951.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

48. Hahnemann SC. Hahnemann and typhus. *Homoeopathy*, 10:309-322, 1941.

Motivo da exclusão: artigo rejeitado pela biblioteca referida

49. Haidvogel M. Homeopathic constitution treatment of children prone to infections. *Padiatrische Praxis*, 19: 191-199, 2003.

Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em alemão.

50. Hauptmann H. Homeotherapy of infections in children. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 128: 451-456, 1988.

Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em alemão.

51. Hart O, Mülle MA, Lewith G, Miller J. Double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of homoeopathic arnica C30 for pain and infection after total abdominal hysterectomy. *Journal of the Royal society of Medicine*, 90: 73-78, 1997.

Motivo da exclusão: tratava-se de profilaxia

52. Heine H. Non-cytotoxic, antiviral mechanism of action of a complex homeopathic. *Arztezeitschrift fur Naturheilverfahren*, 41: 542-547, 2000.

Motivo da exclusão: não foi em humanos

53. Hehr GS. Bacteriology and homoeopathy. *British Homoeopathy Journal*, 7:62-68, 1982.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

54. Hunton M. The homeopathic treatment of glandular fever. *British Homeopathic Journal*, 75: 66-68, 1986.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

55. Jenaer M, Henry MF, Garcia A, Marichal B. Evaluation of 2LHERP in preventing recurrences of genital herpes. *British Homeopathic Journal*, 89: 174-177, 2000.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

56. Jonas WB. Do homeopathic nosodes protect against infection? An experimental test. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 5: 32-34, 1999.

Motivo da exclusão: não foi em humanos

57. Junkermann CF. Homeopathy versus allopathy Lachesis. *Homoeopathy*, 8: 181-183, 1939.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

58. Kayne S. Homeopathy and infectious disease: controversies raised by the recent foot-and-mouth disease na anthrax outbreaks. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 8: 3-4, 2002.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

59. Kent JT. Natrum sulphuricum and sycosis. *German Journal of Homoeopathy*, 1: 66-72, 1989.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

60. Kisina VI, Zabirov KI, Meshkov VV, Zagrebina OS, The diagnostic and therapeutic characteristics of inflammatory urogenital diseases in women associated with *Ureplasma urealyticum*. *Antibiotiki i Khimioterapii*, 45:29-32, 2000.

Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em russo.

61. Kunzli von FJ. Sycosis. *German Journal of Homeopathy*, 1: 60-5, 1989.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

62. Kuzeff RM. Homeopathy, sensation of well-being and CD4 levels: A placebo-controlled, randomized trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 6: 4-9, 1998.

Motivo da exclusão: não havia uma situação clínica que se encaixasse exclusivamente nas doenças infecciosas ou parasitárias.

63. Leary B. Cholera and homoeopathy in the nineteenth century. *British Homeopathic Journal*, 76: 190-194, 1987.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

64. Lewis D. Double blind controlled trial in the treatment of whooping cough using drosera. *Midlands Homoeopathic Research Groups, Research Newsletter*, 11: 44-58, 1984.

Motivo da exclusão: artigo perdido pela biblioteca referida

65. Lucenko L. La homeopatia tiene como enfrentar la infección por el virus del ebola/Homeopathy has means to face ebola virus infection. *Gaceta Homeopática Caracas*, 9: 5-7, 2001.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

66. Manchandra RK, Mehan, N, Bahl R, Atey R. Double blind placebo controlled clinical trials of homoeopathic medicines in warts and molluscum contagiosum. *Central Council for Research in Homoeopathy Quarterly Bulletin*, 19: 25-29, 1997.

Motivo da exclusão: artigo rejeitado pela biblioteca referida

67. Metelmann H, Glatthaar-Saalmuller B. Antiviral effect of euphorbium compositum S. *Biologische Medizin*, 28: 142-146, 1999.

Motivo da exclusão: não foi em humanos

68. Minelli AJ. Infectious mononucleosis (glandular fever). *Journal of the American Institute of Homeopathy*, 57: 3-4, 1964.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

69. Mitchell GR. Infectious diseases and their nosodes. *British Homeopathic Journal*, 46:46, 1957.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

70. Morcrette. Homeopathic treatment of periapical infections. *L'Homeopathie Francaise*, 27:11-18, 1951.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

71. Muller-Krampe B, Gottwald R, Weiser M. Symptomatic treatment of acute feverish infections with a modern homoeopathic preparation. *Biologische Medizin*, 31: 79-85, 2002.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

72. Nayak C. Clinical study of the effects of homoeopathic medicines in filariasis. *Hahnemannian Gleanings*, 57: 298-302, 1985.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

73. Neiswander AC. Chronic expressions of venereal diseases and their homeopathic treatment. *Journal of the American Institute of Homeopathy*, 66: 209-217, 1973.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

74. Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y, Stein J, Ben-Zvi N, Freedman LS, Branski D. A randomized , controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMELL S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplation. *Cancer*, 92: 684-690, 2001.

Motivo da exclusão: tratava-se de profilaxia

75. Ovchinnikov IuM, Ovchinnikov Alu, Svistushkin VM, Nikiforova GN, Epshtein OI, Zak IS. Effectiveness of combined homeopathic drug "Faringomed" in the treatment of upper respiratory tract diseases, *Vestnik Otorinolaringologii*, 29: 34-36 2002.

Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em russo.

76. Papp R. Schuback G. Beck E. Burkhard G. Bengel J. Lehr S. Belon P. De Lange de Klerk E. A homeopathic nosode for influenza-like syndromes. *Forschende Komplementarmedizin*, 6: 31-32, 1999.

Motivo da exclusão: este é o mesmo estudo que Papp, 1998 (artigos incluídos) e foi publicado em alemão

77. Paterson J. Scarlet fever and Belladonna. *Homoepathy*, 2: 66-69, 1933.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

78. Poitevin B. L'homeopathie peut-elle traiter les infections? Can homeopathy cure infections?. *Homeopathie*, 9: 19-23, 1992.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

79. Pounds FS Jr. Homeopathy and infectitious mononucleosis. *Journal of the American Institute of Homeopathy*, 56: 214-215, 1963.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

80. Pradier C, Rotily M, Cavailler P, Haas H, Pesce A, Dellamonica P, Obadia Y. Factors related to the prescription of antibiotics for young children with viral pharyngitis by general practitioners and paediatricians in southeastern France. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18: 510-514, 1999.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

81. Pulford A. Homoeopathy leaders in diphtheria. *Homoeopathy*, 5: 365-373, 1936.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

82. Pulford A. Some "fantastic" results produced by homoeopathy. *Homoeopathic Heritage*, 21: 341-344, 1996.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

83. Quemere M. Les ulcères gastro-duodénaux à l'heure d'Helicobacter pylori: trithérapie anti-HP ou traitement homéopathique? *L'Homeopathie Européenne*, 4: 6-13.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

84. Rastogi DP, Singh VP, Singh V, Dey and K Rao SK. Double blind placebo controlled clinical trial of homoeopathic medicines in HIV infection. *Homeopathy*, 87:86-88, 1998.

Motivo da exclusão: este foi uma publicação preliminar do estudo de Rastogi, 1999 (artigos incluídos).

85. Raheison C, Poirier R, Daures JP, Romand P, Grignet JP, Arsac P, Tartavel JM, Tournon D, Taytard A. Lower respiratory tract infections in adults: non-antibiotic prescriptions by GPs. *Respiratory Medicine*, 97: 995-1000, 2003.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

86. Riley D, Fisher M, Singh B, Haidvogel M, Heger M. Homeopathy and conventional medicine: An outcomes study comparing effectiveness in a primary care setting. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 7: 149-159, 2001.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico e a situação clínica não é exclusivamente infecciosa ou parasitária.

87. Risa KJ, Nepon L, Justis JC, Panwlaker A, Berman SM, Cinti S, Wagener MM, Singh N. Alternative therapy use in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *International Journal of STD & AIDS*, 13: 706-713, 2002.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

88. Roberts WH. Comocladia in malignant erysipelas. *Homeopathic World*, 59: 18-20, 1924.

Motivo da exclusão: artigo rejeitado pela biblioteca referida

89. Romer R. Pyrogenium and sepsis. *Indian Journal of Homoeopathic Medicine*, 24: 109-110, 1989.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

90. Saelens D. Histoire de l'ascaris et de cina. *Revue Belge d' Homoeopathie*, 54: 62-68, 2001.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

91. Sena CM, Tanure MA, Cruz ACG, Trindade F, Pereira FAZ. Uso da medicação homeopática na ceratoconjuntivite primaveril. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 66: 45-50, 2003.
Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico
92. Souk-Aloun P. Traitment nosodique de la Brucellose chronique. *Revue Belge d' Homoeopathie*, 24: 52-60, 1991.
Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico
93. Souk-Aloun P. Remarques pratiques sur la brucellose chronique. *Cahiers du Groupement Hahnemannien du Docteur P. Schmidt*, 28: 102-104, 1991.
Motivo da exclusão: mesmo trabalho anterior
94. Smolle J, Prause G, Kerl H. A double-blind controlled clinical trial of homeopathy and an analysis of lunar phases and postoperative outcome. *Archives of Dermatology*, 134: 1368-1370, 1998.
Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico
95. Strubelt O, Claussen M. The demonstration of the efficacy of homeopathic drugs. *Zum Wirksamkeitsnachweis Homöopathischer Arzneimittel*, 124: 261-266, 1999.
Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em alemão.
96. Teixeira MZ. Is there scientific evidence that suppression of acute diseases in childhood induce chronic diseases in the future. *Homeopathy*, 91: 207-216, 2002.
Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico
97. Tobin S. Lyme disease and homeopathy. *Homeopathy Today*, 14:20, 1994.
Motivo da exclusão: não foi em humanos

98. Torrelo A. What's new in the treatment of viral warts in children. *Pediatric Dermatology*, 19: 191-199, 2002.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

99. Tyler ML. Common remedies in erysipelas. *Homoeopathy*, 5: 41-45, 1936.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

100. Tyler ML. Some remedies for whooping-cough. *Homoeopathy*, 4: 72-76, 1935.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

101. Tyler ML. Some remedies of typhoid conditions in fever typhoid. *Homoeopathy*, 4: 205-209, 1935.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

102. Tyler ML. Some useful remedies of typhus and of putrid fevers (contd). *Homoeopathy*, 10: 323-328, 1941.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

103. Ullman D. Controlled clinical trials evaluating the homeopathic treatment of people with human immunodeficiency virus or acquired immune deficiency syndrome. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 9:133-141, 2003.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

104. Van Massenhoven M, Ives G. An observational study of patients receiving homeopathic treatment. *Homeopathy*, 93: 3-11, 2004.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

105. Vermani K, Garg S. Herbal medicines for sexually transmitted diseases and AIDS. *Journal of Ethnopharmacology*, 80: 49-66, 2002.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

106. Vickers AJ. Homoeopathy for recurrent upper respiratory tract infections. Use of daily symptom score not validates. *BMJ*, 310:256-257, 1994.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

107. Vickers AJ, Smith C. Homoeopathic oscillococcinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes. *Cochrane Database Systematic Review*, 1: CD001957, 2004.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

108. Viksveen P. Antibiotics and the development of resistant microorganisms: can homeopathy be an alternative? *Homeopathy*, 92: 99-107, 2003.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

109. Wemmer U. Relapsing infections of upper respiratory tract in children. *Biologische Medizin*, 29: 224-227, 2000.

Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em alemão.

110. Whiting A. The experience of a homoeopathist in the use of anti-diphtheric toxin. *Homoeopathic World*, 61: 121-124, 1926.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

111. Wiesenauer M. Treatment of urinary tract infections with homeopathy and phytotherapy. *Urologe (Ausgabe B)*, 41: 456-460, 2001.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

112. Wiesenauer M. Recurrent gynecological and urinary tract infections: homeopathic treatments and phytotherapy. *Gynakologe*, 31:46-54, 2000.

Motivo da exclusão: não foi ensaio clínico

113. Wolf E. Homeopathic suppositories for feverish infections. *Pharmazeutische Zeitung*, 147: 32, 2002.

Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em alemão

114. Ziegler E. On the problem of supportive homeopathic treatment of throat, nose and ear diseases, discussed with *Luffa operculata* as an example. *HNO*, 11: 351-352, 1963.

Motivo da exclusão: este estudo foi publicado em alemão.

ANEXO 6

NORMAS DA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA

TROPICAL

A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical destina-se à publicação de trabalhos científicos relacionados às doenças infecciosas e parasitárias, medicina preventiva, saúde pública e assuntos correlatos.

A revista tem periodicidade bimestral e aceitará trabalhos de pesquisadores brasileiros ou estrangeiros desde que obedeçam às normas e que sejam aprovados pelos relatores indicados pelos Editores.

1. Além de Artigos, a revista publica Comunicações para a divulgação de resultados de ensaios terapêuticos, notas prévias, relatórios técnicos, relatos de casos, cartas ao editor, fatos históricos, resenhas bibliográficas e resumos de teses. Artigos de revisão e editoriais serão publicados por solicitação do Corpo Editorial.

2. Os trabalhos devem ser originais e inéditos, digitados em espaço duplo, deixando margem de 3 cm à esquerda e remetidos em três vias ao endereço abaixo, sendo uma a original. Após revisão, pede-se que os trabalhos sejam enviados em disquete, devidamente acompanhados de uma cópia impressa da versão revisada e) ilustrações, tabelas e gráficos produzidos em outros programas e "importados" para inclusão no texto devem ser enviados em arquivos anexos, em formatos universais de fácil compatibilidade (TIFF, BMP, PICT, GIF etc). Evite formatos não-padronizados (EPS, WMF etc) e arquivos que só podem ser abertos por programas específicos. De qualquer forma, envie

sempre uma cópia bem impressa do gráfico, tabela ou ilustração para eventual reprodução.

4. Os trabalhos devem ser redigidos preferencialmente em português, embora sejam também aceitos trabalhos em inglês e espanhol. A linguagem deve ser clara e precisa, e o texto conciso normalmente não ultrapassando 12 páginas digitadas para Artigos e 6 para Comunicações.

5. A seguinte seqüência deve ser observada:

a) título original e traduzido e nome dos autores em letras minúsculas. No rodapé, instituição onde foi realizado o trabalho, filiação dos autores, quando for o caso, órgão financiador e o endereço completo para correspondência, inclusive telefone, fax e e-mail;

b) resumo: máximo de 150 palavras para os artigos e 50 para as comunicações e relatos de casos. Deve ser informativo e não indicativo, apresentando o objetivo do trabalho, como foi realizado, os resultados alcançados e a conclusão. Não usar abreviaturas ou citações bibliográficas. Citar 4 ou 5 palavras-chave, que expressem com precisão o conteúdo do trabalho;

c) abstract: inserido logo após o resumo, deve ser a tradução fiel do mesmo, seguido pelas key-words;

d) introdução: clara, objetiva, contendo informações que justifiquem o trabalho, restringindo as citações ao necessário;

e) material e métodos: descrição concisa, sem omitir o essencial para a compreensão e reprodução do trabalho. Métodos e técnicas já estabelecidos devem ser referidos por citação;

f) resultados: sempre que necessário devem ser acompanhados por tabelas, figuras ou outras ilustrações, auto-explicativas. Texto e documentação devem

ser complementares. Quando aplicáveis, os dados deverão ser submetidos à análise estatística. O conteúdo deve ser informativo, não interpretativo;

g) discussão: limitar aos resultados obtidos e conter somente as referências necessárias. O conteúdo deve ser interpretativo e as hipóteses e especulações formuladas com base nos achados;

h) agradecimentos: limitados ao indispensável;

i) referências bibliográficas: digitadas em minúsculas, sem ponto entre as abreviaturas, em espaço duplo, numeradas e organizadas em ordem alfabética pelo último sobrenome do autor; citar todos os autores de cada referência. Quando houver mais de uma citação do mesmo autor, seguir a ordem cronológica. As citações devem ser referidas no texto pelos respectivos números, acima da palavra correspondente, sem vírgula e sem parênteses; na lista de referências, deve seguir o seguinte estilo e pontuação:

Artigos em periódicos (os títulos dos periódicos devem aparecer por extenso):

Coura JR, Conceição MJ. Estudo comparativo dos métodos de Lutz, Kato e Simões Baarbosa no diagnóstico da esquistossomose mansoni. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 8:153-158, 1974.

Livros:

Chandra RK, Newberne PM. Nutrition, immunity and infection: mechanisms of interactions. Plenum, New York, 1977.

Capítulos de livros:

Fulton JD. Diagnosis of protozoal diseases. In: Gell PGH, Coombs RRA (ed) Clinical aspects of immunology, 2nd edition, Blackwell, Oxford, p.133-136, 1968.

Resumos de congressos:

Daher RH, Almeida Netto JC, Pereira LIA. Disfunção hepática na malária grave. Estudo de 161 casos. In: Resumos do XXXI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Brasília p.16, 1995 .

Teses:

Tavares W. Contaminação do solo do Estado do Rio de Janeiro pelo *Clostridium tetani*. Contribuição ao conhecimento da distribuição natural do bacilo tetânico. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 1975.

Somente deverão ser citados os trabalhos publicados. Dados não publicados ou comunicações pessoais devem ser referidos no texto da seguinte forma: (AB Figueiredo: comunicação pessoal, 1980) e (CD Dias, EF Oliveira: dados não publicados).

6. Tabelas: numeradas em algarismos arábicos e dotadas de título descritivo conciso. Manter seu número ao mínimo necessário e lembrar que tabelas muito grandes são difíceis de serem lidas. Devem ser digitadas em espaço duplo em folhas separadas, sem linhas verticais e as unidades referidas no título de cada coluna. Todos os dados das tabelas, inclusive o título, devem ser em minúsculas, exceto as siglas.

7. Ilustrações: de boa qualidade e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. Além das fotografias, os gráficos, quadros etc. devem ser referidos no texto como Figuras. Anotar no verso com lápis o número da figura e o nome do autor e trabalho. Listar as legendas numeradas com os respectivos símbolos e convenções em folha separada e em espaço duplo. O número de ilustrações deve ser restrito ao mínimo necessário.

8. Comitê de ética: no trabalho de pesquisa envolvendo seres humanos, deverá constar o nome do Comitê de Ética que o aprovou.

9. Permissão dos autores: anexar carta com o ciente de todos os autores concordando com a publicação.

ANEXO 7

CARTA DO EDITOR DA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE
MEDICINA TROPICAL