

EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA HOMEOPÁTICA: PREMISSAS E PRINCÍPIOS PARA A ELABORAÇÃO DA PESQUISA CLÍNICA EM HOMEOPATIA

HOMEOPATHIC CLINICAL EPIDEMIOLOGY: PREMISES AND PRINCIPLES FOR ELABORATION OF CLINICAL RESEARCH IN HOMEOPATHY

MARCUS ZULIAN TEIXEIRA*

Descritores:

Homeopatia; Epidemiologia; Epidemiologia clínica;
Pesquisa clínica; Estudos clínicos; Estudos observacionais;
Estudos experimentais

* Médico Homeopata; Doutor em Ciências Médicas e Pesquisador da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Coordenador Científico do Departamento Científico de Homeopatia da Associação Paulista de Medicina (APM); Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Cremesp).
marcus@homeozulian.med.br
<http://www.homeozulian.med.br>

Publicado na BVS em julho de 2020

INTRODUÇÃO

“Se um homem começar com certezas,
ele deverá terminar em dúvidas.
Mas se ele se satisfizer em começar com dúvidas,
ele deverá terminar em certezas.”
(Francis Bacon, *The Advancement of Learning*, 1605)

Quando falamos em *ciência* ou *verdade científica*, algumas determinantes devem ser destacadas:

- A ciência busca a verdade (certeza), ou seja, aquilo que está de acordo com a realidade dos fatos ou fenômenos;
- A verdade científica é dinâmica e não absoluta (caráter transitório), pois novas informações e formas de abordar um mesmo problema são propostas a cada dia;
- A busca pela verdade envolve a aplicação rigorosa do método científico que, partindo de uma hipótese (pergunta), testa-a num experimento e, finalmente, aceita-a ou refuta-a;
- Assim sendo, o método científico existe para responder perguntas sobre as diversas dúvidas (incertezas) e buscar uma aproximação da realidade dos fatos ou fenômenos;
- Ao se testar uma hipótese através do método científico, procura-se controlar todas as potenciais fontes de erros sistemáticos e aleatórios do estudo, para que, ao final, seus resultados e conclusões possam ser considerados válidos, reprodutíveis e seguros;
- Dessa forma, podemos falar de aproximação da verdade, uma vez que a verdade absoluta é uma abstração.

Assim sendo, a *verdade científica* pode ser definida como o resultado de uma observação empírica, controlados os erros sistemáticos e aleatórios do estudo:

**verdade científica = observado –
erros sistemáticos e aleatórios**

Como dizia William Osler (1849-1919), médico e professor de medicina, devoto da medicina humanística à beira do leito e fundador da Faculdade de Medicina e Hospital Johns Hopkins: “Quem pode falar das incertezas da medicina como arte? A prática da medicina é arte baseada em ciência. Medicina é uma ciência de incerteza e uma arte de probabilidade.” (*Aphorisms from his bedside teachings and writings*, Epitomes, 1950).

Assim como em outras especialidades médicas, a homeopatia precisa buscar a *verdade científica* sobre

o seu método de tratamento, respondendo às dúvidas que pairam sobre sua atividade terapêutica através da aplicação rigorosa do método científico, desenvolvendo pesquisas nas áreas clínica e básica da biomedicina. Enquanto a *pesquisa básica* visa fundamentar cientificamente os pressupostos homeopáticos, buscando responder às incertezas sobre a plausibilidade biológica do medicamento homeopático, a *pesquisa clínica* visa fundamentar cientificamente a prática clínica homeopática, buscando responder às incertezas sobre a plausibilidade clínica do tratamento homeopático.

Embora já exista um corpo de pesquisas e evidências científicas que fundamentem a prática clínica e os pressupostos homeopáticos [1,2], novas informações, abordagens e formas de aplicar a proposta homeopática de tratamento das doenças devem ser elaboradas e sugeridas continuamente, com o intuito de melhorar sua eficácia e efetividade perante os diversos transtornos da saúde.

A *epidemiologia* é um ramo da medicina que estuda os diferentes fatores que intervêm na difusão e propagação das doenças, sua frequência, seu modo de distribuição, sua evolução e a colocação dos meios necessários à sua prevenção, ou seja, estuda as peculiaridades das doenças ou condições relacionadas à saúde em populações específicas. Por sua vez, a *epidemiologia clínica* se ocupa da prática clínica através do estudo da variação e dos determinantes da evolução das doenças, sendo indispensáveis os seus conhecimentos para o correto delineamento (desenho e planejamento) dos estudos e pesquisas clínicas.

No início de 2020, com o advento da COVID-19, atendendo ao pedido de colegas para orientar na elaboração de estudos clínicos homeopáticos no enfrentamento da epidemia, apresentamos duas *lives* (*webinars*) sobre o tema no canal da Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB) na rede social YouTube (“Lives AMHB #HomeopatiaEmAção#”) [3,4], disponibilizadas, posteriormente, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) [5,6], nas quais abordamos os seguintes tópicos:

- “Epidemiologia Clínica Homeopática na COVID-19: premissas para a elaboração de estudos epidemiológicos (Parte 1)”; [3,5]
- “Epidemiologia Clínica Homeopática na COVID-19: premissas para a elaboração de estudos epidemiológicos em epidemias (Parte 2)”. [4,6]

Tendo como base as referidas apresentações [3-6], a atual revisão aborda as premissas e os princípios da epidemiologia clínica (homeopática), destacando os aspectos fundamentais para a elaboração da pesquisa clínica em homeopatia para os diversos tipos de doenças (crônicas, agudas e epidê-

micas). O referido material traz uma síntese sobre o assunto, com o intuito de estimular os interessados ao aprofundamento do estudo nas obras de referência [7-11].

EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA – PREMISSAS E PRINCÍPIOS PARA A ELABORAÇÃO DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Histórico

No início da prática médica, a experiência pessoal guiou o médico nas suas decisões. Com o tempo, observou-se que grande parte dessas predições e conclusões pessoais não se sustentava, inviabilizando o tradicional “como eu faço”, empregado até hoje por muitos colegas para justificar suas condutas, por mais implausíveis que sejam. Por outro lado, embora tenham surgido diversas hipóteses fisiopatológicas para justificar a causa das doenças e seu tratamento, muitas vezes, suas validades foram negadas após a realização de ensaios clínicos controlados.

Assim sendo, criou-se a necessidade de se definir métodos mais rigorosos de avaliação das evidências científicas, para fundamentar e instrumentalizar o médico em sua atividade diária. Com esse intuito surge a epidemiologia clínica, reunindo os conceitos da epidemiologia e da medicina clínica, com o objetivo de auxiliar o médico na solução de dúvidas (incertezas) diagnósticas, terapêuticas e prognósticas que se apresentam na prática clínica.

Através do conhecimento da metodologia dos estudos clínicos realizados e de sua análise crítica, o médico pode decidir sobre a validade (certeza) dos resultados e sua aplicabilidade na atuação clínica diária, sendo estes alguns dos objetivos desta “ciência básica para o clínico”.

Definição

Epidemiologia clínica é uma ciência básica que faz predições sobre pacientes individuais contando eventos clínicos em pacientes similares e usando métodos científicos sólidos, em estudos de grupos de pacientes, para assegurar que as predições sejam corretas.

Como dissemos, a epidemiologia clínica deriva das duas disciplinas mães, medicina clínica e epidemiologia: é “clínica”, porque procura responder a questões clínicas e guiar decisões clínicas, com base nas melhores evidências disponíveis; é “epidemiologia”, porque muitos dos métodos utilizados para responder essas questões foram desenvolvidos por epidemiologistas e porque o cuidado de pacientes individuais é visto no contexto da população maior da

qual o paciente é um membro. Começaram juntas, no último século se separaram e estão voltando a se inter-relacionar.

Objetivo

Desenvolver e aplicar métodos de observação clínica que permitam predições seguras e levem a conclusões válidas, evitando que o médico seja enganado por erros sistemáticos (vieses) ou erros aleatórios (acaso), ajudando-o no aperfeiçoamento da prática clínica.

Representa uma abordagem importante para se obter o tipo de resposta que os clínicos necessitam para tomar decisões acertadas no cuidado de seus pacientes, pois nenhum médico terá experiência suficiente para reconhecer todas as relações sutis e de longa duração que interagem entre si na caracterização da maior parte das doenças.

Assim sendo, **na elaboração de estudos clínicos, em qualquer área da medicina, incluindo a homeopatia, as premissas e os princípios da epidemiologia clínica devem ser seguidos e respeitados**, a fim de que os resultados forneçam informações seguras e válidas, aproximando-se da *verdade científica*.

Premissas da epidemiologia clínica

- Emprego de probabilidades, pois situações clínicas que envolvem diagnóstico, prognóstico e tratamento são incertas e necessitam de uma estimativa numérica que traduza cada situação;
- A melhor estimativa para um paciente individual, baseia-se na experiência anterior com grupos similares de pacientes;
- As observações clínicas podem ser afetadas por erros sistemáticos (vieses) que podem levar a conclusões enganosas, devido às habilidades e tendências dos pacientes e dos clínicos;
- As observações clínicas também são influenciadas pelo jogo do acaso (variação aleatória);
- Para evitar que sejam enganados, os clínicos devem orientar sua prática em observações fundamentadas em princípios científicos sólidos que incluam o controle de vieses e a estimativa do papel do acaso sobre os resultados.

Princípios da epidemiologia clínica

- População e amostra;
- Probabilidade, risco e estatística;
- Medidas de efeito clínico (riscos);
- Medida de precisão (Intervalo de Confiança, IC);
- Confiabilidade e acurácia dos resultados;
- Erro sistemático ou viés;

- Erro aleatório ou acaso;
- Validade interna e externa;
- Significâncias clínica e estatística;
- Tamanho da amostra (NNT);
- Desfechos clínicos.

População e amostra

População é um grupo de indivíduos que vivem num determinado contexto ou possui uma característica comum. Ao estudarmos uma população, muitas vezes, não conseguimos obter dados da sua totalidade e, por isso, recorreremos a amostras (subconjuntos) da população.

A amostra pode ser obtida por conveniência ou de maneira aleatória. A amostra aleatória, por ser composta ao acaso e não depender de critérios do investigador, é representativa da população e evita o viés de seleção. A amostra de conveniência, desde que seus critérios de seleção não estejam fundamentados, é suspeita de viés de seleção.

Probabilidade, risco e estatística

Pela dificuldade em prever um evento ou desfecho clínico (incerteza), a epidemiologia clínica utiliza probabilidades para expressar a sua manifestação (medida de eventos/ desfechos). Na atividade clínica diária, lidamos com probabilidades o tempo todo. Seja ao estimarmos o risco de um paciente desenvolver uma doença, com base nos fatores de risco, ou ao analisarmos os resultados de uma intervenção ou teste diagnóstico perante os dados clínicos do paciente. Estimativas probabilísticas são feitas com base em estudos prospectivos e é a melhor inferência disponível para estabelecer prognósticos na clínica.

Na pesquisa clínica, o evento de interesse pode ser visto como uma resposta binária: sucesso ou insucesso. Com base nisso, podemos derivar taxas de risco do evento e medidas de precisão daquelas taxas. Conceitua-se risco como “a probabilidade de um indivíduo desenvolver uma mudança no seu padrão de saúde (saúde-doença), ao longo de um determinado período de tempo”.

A estatística, “matemática das incertezas”, é uma disciplina que coleta, classifica e analisa dados numéricos de maneira sistemática. Através de procedimentos indutivos, generaliza os resultados de uma amostra para a população em estudo. Existem dois tipos de procedimentos estatísticos indutivos: estimação de parâmetros através da descrição dos dados e sua precisão (média e desvio-padrão; taxa de eventos e IC) e testes de hipóteses ou significância estatística (qui-quadrado e t-student).

Na pesquisa clínica, os objetivos estatísticos são: descrição dos dados, estimação de parâmetros, exploração de associações entre as variáveis, comparação de grupos e, finalmente, aplicação de modelos de regressão. Probabilidade e risco, assim como a sua

aplicação prática, são medidas de eventos ou desfechos que auxiliam a interpretação estatística dos resultados dos estudos clínicos.

Como dizia Frank Hyneman Knight (1885-1972), economista e fundador da Escola de Chicago: “Se você desconhece o que vai ocorrer, mas está ciente das probabilidades, isso é risco; se você desconhece até as probabilidades, isso é incerteza.”

Medidas de efeito clínico (riscos)

Medir eventos é a atividade cotidiana do pesquisador clínico. Os resultados de uma pesquisa clínica são expressos em número de eventos e taxas, onde o denominador representa o número de pessoas em risco (todo o grupo) e o numerador representa o número de eventos ocorridos no grupo.

A partir destes números, podemos derivar cinco importantes medidas de efeito clínico: Risco Relativo (RR), Redução Absoluta do Risco (RAR), Redução Relativa do Risco (RRR), Número Necessário para Tratar (NNT) e Razão de chances (*Odds Ratio* ou *OR*).

Medida de precisão (intervalo de confiança, IC)

A precisão estatística de uma estimativa pontual é expressa pelo intervalo de confiança (IC), usualmente, o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) em torno da estimativa. Sua interpretação é a seguinte: em um estudo livre de vieses, existe uma probabilidade de 95% de que o intervalo inclua o verdadeiro efeito clínico da intervenção sob investigação.

O IC 95% significa que o resultado estará dentro deste intervalo em 95 de 100 estudos hipoteticamente realizados. Os cinco estudos excluídos representam valores extremos (limites inferior e superior), ocorridos, provavelmente, por acaso ($P < 0,05$). Por isso são excluídos de um intervalo que deseja estimar onde está a *certeza*.

Quanto mais estreito for este intervalo, maior a probabilidade (chance) de que aquela seja a verdadeira magnitude do efeito. Por outro lado, intervalos muito amplos nos dão menos segurança na estimativa do efeito clínico da intervenção. A precisão estatística aumenta com o poder estatístico do estudo, que por sua vez, depende do tamanho da amostra.

Confiabilidade (precisão) e acurácia (exatidão) dos resultados

Confiabilidade ou precisão é a extensão em que as medidas de um fenômeno estável são reproduzíveis, ou seja, alcançam resultados semelhantes ao serem repetidas. Determinado teste diagnóstico ou intervenção terapêutica é confiável ou fidedigno quando seus resultados são reproduzidos consistentemente em diferentes momentos e lugares.

Acurácia ou exatidão é o grau pelo qual os resultados da aferição correspondem ao estado verdadeiro

dos fenômenos que estão sendo medidos. A acurácia de uma medida ou prática é mensurada pelo número de verdadeiro-positivos e verdadeiro-negativos em relação a todos os indivíduos submetidos. Poucos falso-positivos e falso-negativos refletem uma alta acurácia. Alta acurácia reflete pequenos erros sistemáticos e aleatórios.

Erro sistemático ou viés

No sentido comum, viés, vício ou tendenciosidade é uma distorção do julgamento do observador. Manifesta-se como uma inclinação irracional a atribuir um julgamento mais favorável ou desfavorável a alguma coisa, pessoa ou grupo. O viés pode ser consequência do envolvimento do observador com o objeto de sua observação ou com preconceitos.

Na epidemiologia clínica, erro sistemático ou viés é definido como qualquer processo, em qualquer estágio da inferência, que tende a produzir resultados e conclusões que se desviam, sistematicamente, dos valores verdadeiros (valores que se afastam da realidade). Seu efeito distorce a estimativa de uma variável, por ex., aumentando a média de uma variável ou diminuindo a prevalência de uma característica (gerando a “incerteza” dos resultados).

O potencial de viés não significa que ele esteja sempre presente no estudo. Tanto para o pesquisador quanto para o avaliador, a questão do viés demanda que, antes de tudo, se saiba onde e quando procurá-lo, e o que fazer para evitá-lo. Também importa determinar a magnitude do viés e se ele é suficientemente grande a ponto de modificar as conclusões do estudo e sua aplicação na clínica. O ônus da prova de que o viés existe ou não, se influenciou ou não de maneira decisiva os resultados, é sempre do investigador.

Por isso, o investigador deve se precaver de todos os potenciais vieses, tanto na fase de planejamento, como nas fases de coleta dos dados e análise do estudo, de forma a garantir a validade interna do estudo. Basicamente, temos três grupos de vieses: *viés de seleção*, *viés de aferição* e *viés de confusão*.

O *viés de seleção* ocorre quando a amostra do estudo não é representativa da população e é resultante da maneira como os indivíduos foram selecionados para o estudo. O viés de seleção pode ser evitado ao inferirmos o acaso na seleção dos pacientes: num ensaio clínico, a alocação dos pacientes para cada grupo (ativo e placebo) deve ser aleatória, processo que chamamos de randomização. Isso garante a mesma chance, a cada paciente individual, de ser alocado para um ou outro grupo. Assim, o investigador não interfere no processo, eliminando-se o viés de seleção.

O *viés de aferição*, *avaliação* ou *informação* ocorre quando os métodos de medida dos eventos (desfechos) diferem entre os grupos. Como causas do viés de aferição, temos: influência do examinador (ou do examinado) na coleta dos dados; imprecisão na

definição do evento e na escolha de seus indicadores; baixa validade do instrumento de coleta; etc. Para se evitar o viés de aferição, temos algumas estratégias: duplo cegamento dos participantes do estudo (examinador e examinado); seleção correta do evento (desfecho) e seus indicadores; escolha de instrumento de coleta válido.

O *viés de confusão* ou *confundimento* ocorre quando não há comparabilidade entre os grupos estudados. Isto acontece quando variáveis que produzem os desfechos clínicos estão desigualmente distribuídas entre os grupos. Dois fatores estão associados (“viajam juntos”) e o efeito de um deles é confundido ou distorcido pelo efeito do outro. Diversos fatores podem causar o viés de confusão, quando sua influência não é valorizada e minimizada no desenho do estudo: sazonalidade, relação médico-paciente, efeito consulta, efeito placebo, efeito *Hawthorne*, etc.

Dentre os vieses de confusão, o efeito placebo é o mais significativo, sendo responsável por efeitos terapêuticos não específicos, em média, da ordem de 20-30% em diversas condições clínicas, como atestam diversas metanálises de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados (ECRs) [12,13]. (Tabela 1)

O ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado (ECR) é considerado o padrão-ouro dentre os diversos desenhos de estudos epidemiológicos, em vista de permitir evitar (minimizar ao máximo) os vieses e as incertezas dos resultados.

Erro aleatório ou acaso

Observações sobre uma amostra de pacientes, mesmo que não viciada, podem ser uma representação errônea da situação real da população, simplesmente pelo acaso. Entretanto, se as observações forem repetidas em muitas amostras semelhantes, os resultados irão mostrar uma variação em torno do valor real.

O erro aleatório decorre, exclusivamente, do acaso, e pode ser estimado por testes estatísticos. Diferente do erro sistemático, que desvia os valores para uma ou outra direção, o erro aleatório varia de forma uniforme em torno do valor real, porém sem modificá-lo. A divergência entre uma observação feita na amostra e outra feita na população, devido apenas ao acaso, é chamada de variação aleatória ou randômica.

A estatística auxilia a estimar e a reduzir a probabilidade do acaso (variação aleatória) ser responsável pelos resultados clínicos, por permitir melhor delineamento e análise do estudo. Entretanto, a variação aleatória não pode ser totalmente eliminada, e o acaso precisa ser sempre considerado na avaliação de resultados de observações clínicas.

O acaso afeta todos os passos envolvidos nas observações clínicas e variações aleatórias podem ocorrer na amostragem de pacientes para o estudo, na seleção dos grupos de tratamento e na aferição dos grupos. Assim sendo, há uma necessidade clara de quantificar em que grau a variação aleatória pode ser responsabilizada pelos resultados de um estudo. Isto

Tabela 1. Efeito placebo – Metanálises específicas de ensaios randomizados e controlados.

Doença	Efeito placebo	Ensaio clínico randomizado (ECRs)	Referência
Colite ulcerativa	26,7%	38 ECR	Ilnyckyj et al., 1997
Asma	6,0%	33 ECR (1243 pacientes)	Joyce et al., 2000
Depressão maior	29,7%	75 ECR	Walsh et al., 2002
Doença de Crohn	19,0%	32 ECR (1047 pacientes)	Sue t al., 2004
Síndrome do intestino irritável	40,0%	45 ECR (3193 pacientes)	Patel et al., 2005
Síndrome da fadiga crônica	19,6%	29 ECR (1016 pacientes)	Cho et al., 2005
Distúrbio bipolar	31,2%	20 ECR	Sysko e Walsh., 2007
Enxaqueca	21,0%	32 ECR	Macedo et al., 2008
Câncer	↓dor, ↑apetite, ↑peso, ↑atividade, ↓tumor	37 ECR (1.237 pacientes)	Chvetzoff e Tannock, 2003

é feito através de testes de significância estatística (qui-quadrado e t-student, por ex.).

De modo geral, o resultado desses testes estatísticos é relatado em termos de valor de P, que indica a probabilidade de que um determinado efeito possa ter ocorrido apenas pelo acaso, inferindo que não existe relação entre exposição e doença. Assim sendo, $P < 0,05$ (IC 95%) significa que existe menos do que 5% de chance de se observar um resultado tão extremo apenas pelo acaso, concluindo-se que a associação entre exposição e doença é estatisticamente significativa. A significância estatística também está relacionada com o tamanho da amostra. Em estudos com grandes amostras, os testes estatísticos detectam pequenas diferenças.

Relação inversa entre acurácia/ viés e confiabilidade/ acaso

As duas fontes principais de erros - viés e acaso - não são mutuamente exclusivas. Na maioria das vezes, ambas estão presentes, e sua distinção auxilia no manejo e na análise das mesmas. Viés, em teoria, pode ser prevenido pelo desenho e condução adequada do estudo (randomização, grupo controle e cegamento) ou corrigido através de análise apropriada dos dados. Ao contrário dos vieses identificados, nenhum tratamento estatístico consegue corrigir vieses desconhecidos nos dados. O acaso, por sua vez, não pode ser eliminado, mas sua influência pode ser minimizada pelo desenho adequado do estudo (randomização e tamanho da amostra) e o erro remanescente pode ser estimado pela estatística.

Dessa forma, esses erros podem ser minimizados se a investigação clínica for planejada e conduzida de maneira apropriada (minimizando os erros sistemáticos ou vieses e aumentando a acurácia ou exatidão) e submetida a uma adequada análise estatística dos dados (minimizando os erros aleatórios ou acaso e aumentando a confiabilidade ou precisão).

Validade interna e externa

Quando fazemos inferências a uma população, a partir de observações em uma amostra, surgem duas questões fundamentais: As conclusões da pesquisa são corretas para as pessoas da amostra? Em caso afirmativo, a amostra representa satisfatoriamente a população de interesse? A validade define, até que ponto, os resultados de um estudo são corretos em determinado contexto (método e população).

A validade interna se aplica aos resultados de um estudo realizado em condições ideais (método e população) e não em outros contextos. A validade interna é determinada pela qualidade do planejamento e da execução do estudo, sendo ameaçada por todos os vieses e pelo acaso. Para uma observação clínica ser de utilidade, a validade interna é condição necessária, mas não suficiente. Um estudo incontestável,

com alta validade interna, pode ser totalmente enganador se os resultados são generalizados para pacientes errados (viés de amostragem).

A validade externa diz respeito ao grau de aplicabilidade ou de generalização dos resultados de um estudo (validade interna), em particular, para outros contextos (condições rotineiras ou de vida real). Dificilmente a capacidade de generalização pode ser avaliada satisfatoriamente em um único estudo e estudos multicêntricos podem melhorar essa estimativa.

A validade interna se relaciona à eficácia de determinada medida ou intervenção, enquanto a validade externa se relaciona à efetividade.

Significâncias clínica e estatística

Significâncias clínica e estatística não são sinônimas. Sabe-se que diferenças de efeito clínico entre duas intervenções podem ser grandes e não serem detectadas na análise estatística se a amostra for pequena. Ao contrário, em grandes amostras, diferenças de efeito, mesmo que muito pequenas, podem produzir resultados significativos.

Assim sendo, a significância clínica que a intervenção produz no prognóstico do paciente é mais importante do que a significância estatística (P), pois independe da amostra. Dessa forma, a significância clínica é avaliada pelo impacto que os resultados do estudo produzem na evolução clínica.

Tamanho da amostra (NNT)

No planejamento de um ensaio clínico, o cálculo do tamanho da amostra ou número necessário para tratar (NNT) é imprescindível, pois dele depende sua validade interna. Para tanto, são necessários níveis adequados de significância e poder estatístico que possam detectar diferenças clinicamente relevantes entre os grupos.

Ensaio clínico com amostras pequenas apresentam baixo poder estatístico em detectar diferenças (efeitos) pequenas a moderadas (10 a 20%) entre as duas intervenções. Efeitos acima de 50% exigem amostras com milhares de indivíduos.

O NNT é calculado segundo 3 fatores: erro alfa, erro beta e diferença clinicamente significativa (programas estatísticos).

Desfechos clínicos

Desfechos clínicos (*outcomes* ou *end-points*) são eventos considerados importantes e objetos da hipótese do estudo. Eles são pré-definidos no protocolo, coletados e verificados no transcorrer do estudo, ou ao seu término.

A escolha correta dos desfechos clínicos (para cada tipo de estudo) é de fundamental importância para se avaliar a relevância clínica da medida ou da

intervenção (muitas vezes, a escolha de um desfecho impróprio inviabiliza o estudo).

O viés de aferição dos desfechos clínicos deve ser evitado através do cegamento dos envolvidos, de métodos ou instrumentos de medida adequados e da aplicação correta e uniforme nos grupos.

TIPOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Etapas do raciocínio epidemiológico

Uma hipótese a respeito de uma possível associação entre determinado fator (*exposição*) e a ocorrência de um evento (*desfecho*) pode surgir a partir da observação clínica, de pesquisas de laboratório ou de especulações teóricas. O teste dessa hipótese deve ser efetuado mediante estudos epidemiológicos que incluam grupos de comparação.

Com esse intuito, o estudo deve ser efetuado mediante a coleta sistemática de dados e a análise correspondente, com o objetivo de determinar a existência ou não da associação entre a exposição (*causa*) e o desfecho (*efeito*) de interesse.

Em seguida, é necessário avaliar a validade das possíveis associações estatísticas observadas, excluindo o acaso (erro aleatório), os erros sistemáticos (vieses) na coleta ou interpretação dos dados e o efeito de outras variáveis que podem ser responsáveis pela associação observada (fatores de confusão).

Finalmente, o julgamento focaliza a existência de uma associação de causa e efeito, levando-se em con-

sideração critérios de avaliação da associação causal, entre eles: força da associação, consistência dos resultados obtidos, efeito dose-resposta e plausibilidade biológica, dentre outros.

Tipos de estudos epidemiológicos

Os estudos epidemiológicos podem ser divididos em dois grandes grupos: estudos observacionais e estudos experimentais. Dentre os estudos observacionais, temos os descritivos (relato de caso ou série de casos) e os analíticos (transversal, caso-controle, coorte e ecológico). Dentre os experimentais, temos o ensaio clínico randomizado e controlado (ECR), o ensaio clínico randomizado e controlado com grupos (clusters), o ensaio de campo e o ensaio comunitário. (Tabela 2)

Os estudos epidemiológicos são hierarquizados em conformidade com o nível de evidência que apresentam, em consequência da qualidade dos estudos e da confiabilidade dos resultados, segundo diversas classificações. (Tabela 3)

Estudos observacionais descritivos (relato de caso ou série de casos)

No relato de caso, temos a descrição detalhada de um ou alguns casos clínicos, geralmente de evento clínico raro ou de uma nova intervenção. A série de casos é um estudo com maior número de

Tabela 2. Tipos de estudos epidemiológicos

Tipo de estudo	Nome alternativo	Unidade de estudo
Estudos observacionais		
<i>Estudos observacionais descritivos</i>	Relato de caso ou série de casos	
<i>Estudos observacionais analíticos</i>		
Estudo transversal ou de corte	Prevalência	Indivíduo
Estudo de caso-controle	Caso-referência	Indivíduo
Estudo de coorte	Longitudinal (<i>Follow-up</i>)	Indivíduo
Estudo ecológico	Correlação	População (conjunto)
Estudos experimentais		
Estudos de intervenção		
Ensaio clínico randomizado e controlado (ECR)	Ensaio clínico	Pacientes
Ensaio clínico randomizado e controlado com grupos (clusters)		Grupos
Ensaio de campo		
Ensaio comunitário	Estudos de intervenção na comunidade	Indivíduos saudáveis na comunidade

Tabela 3. Nível de evidência dos estudos epidemiológicos segundo a classificação do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

Nível de evidência	Tipo e qualidade do estudo
1A	Revisão sistemática/ Metanálise de ECRs
1B	ECRs individual com IC 95% estreito
2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
2B	Estudos de coorte bem conduzidos ECR de baixa qualidade
2C	<i>Outcomes research</i> Estudos ecológicos
3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
3B	Estudos de caso-controle bem conduzidos
4	Série de casos Estudos de coorte e de caso-controle de baixa qualidade
5	Opinião de especialistas

participantes (mais de 10) e pode ser retrospectivo ou prospectivo.

São especialmente úteis na exploração inicial de novos eventos (doenças e sintomas emergentes, resultados de novas terapias e efeitos colaterais) e na formulação inicial de novas hipóteses etiológicas, com enfoque em grupos específicos da população ou aspectos não investigados em pesquisas quantitativas que necessitem maiores informações.

Vantagens: primeira abordagem de fácil execução; baixo custo; enfoque qualitativo, descritivo e exploratório; colabora com o delineamento minucioso de casos clínicos.

Desvantagens: possuem limitações importantes, podendo levar a conclusões equivocadas, em vista de estudarem indivíduos selecionados com ausência de cegamento e grupo controle (todos os vieses), apresentando resultados e conclusões que se aplicam somente àquela amostra (validade interna) e não podem ser generalizados.

Existem protocolos para a elaboração e publicação de estudos observacionais descritivos (relato de caso ou série de casos) [14], que devem ser seguidos no delineamento dos mesmos.

Estudos observacionais analíticos (transversal, caso-controle e coorte)

Todos os estudos observacionais analíticos apresentam, comumente, o viés de prevalência-incidência (Neyman's bias), ou seja, a exclusão de indivíduos com doenças graves ou moderadas, resultando em

um erro sistemático na associação ou efeito estimado de uma determinada exposição ou desfecho.

Esse viés de prevalência-incidência ocorre devido ao momento em que os casos são incluídos nos estudos observacionais analíticos: quanto maior o tempo entre exposição e investigação, maior a probabilidade de indivíduos morrerem ou se recuperarem da doença e, portanto, maior a probabilidade de serem excluídos da análise (casos falecidos e curados). É mais provável que este viés tenha maior impacto nas doenças de longa duração.

Estudo observacional analítico transversal (seccional ou de corte)

É um tipo de estudo onde a relação exposição-doença em uma população é investigada em um momento particular, fornecendo um retrato (corte) da situação naquele momento. Ele avalia a relação entre as doenças e outras variáveis de interesse existentes em determinada população (exposição e desfecho são medidos simultaneamente), sendo utilizado para quantificar a prevalência de uma doença ou fator de risco, ou a acurácia de um teste diagnóstico. Na investigação de surtos epidêmicos, a realização de um estudo transversal medindo diversas exposições é, em geral, o primeiro passo para a determinação da sua causa.

Características gerais: aleatório; inferência de resultados; entrevistas (censo ou amostral, conforme complexidade e custos); caracteriza determinadas populações com base na coleta sistemática de informações sobre eventos; as observações e as mensurações

das variáveis de interesse (exposição/ desfecho) são feitas simultaneamente; estima médias e proporções; não testa hipótese causa-efeito (fatores de risco) e sim associação exposição/ desfecho; utiliza teste de associação de frequência ou análise estatística.

Vantagens: de fácil e rápida execução; baixo custo; objetividade na coleta dos dados; não necessita seguimento dos indivíduos; facilidade para obter amostra representativa; ideal para descrever características dos eventos na população, identificar casos na comunidade e detectar grupos de maior risco.

Desvantagens: baixa qualidade de dados retrospectivos (exposição passada pode estabelecer causalidade presente); relação cronológica entre eventos pode ser difícil de estabelecer; viés de prevalência-incidência; dados de exposição atual podem não representar exposição passada.

Estudo observacional analítico de caso-controle

Constituem uma forma relativamente simples de investigar a causa das doenças, particularmente doenças raras. Neste tipo de estudo são incluídos dois grupos semelhantes a partir de uma população em risco, um com a doença (“caso”) e outro sem a doença (“controle”). Os pesquisadores “olham para o passado” (estudo retrospectivo), para medir a frequência de exposição a um possível fator de risco nos dois grupos. Esse tipo de estudo investiga se os dois grupos diferem na proporção de pessoas que tenham sido expostas a um mesmo fator de risco, buscando confirmar uma possível causalidade.

Características gerais: parte do efeito em direção à causa (do desfecho para a exposição); determina a proporção de pessoas que foram expostas a um mesmo fator de risco (efeito); a amostra deve ser representativa da população que produziu o caso; identifica a exposição ou o fator de risco (ou fator de proteção, no caso de vacinas); estima o risco relativo (RR) apenas quando a doença é rara; os grupos estudados, “caso” (doentes) e “controle” (não doentes), são investigados para saber se foram expostos a determinado fator de risco e se este contribuiu para a manifestação da doença; a seleção de “casos” e “controles” deve ser feita independentemente da exposição ao fator de estudo.

Vantagens: relativamente barato e rápido; investiga fatores de risco; útil em doenças raras; permite consistência das medidas, em vista que exposição e efeito são medidos ao mesmo tempo; necessita de poucos indivíduos; útil no estudo de eventos adversos de drogas.

Desvantagens: vulnerável a viés de seleção de “casos” e “controles”; vulnerável a viés de observação (procura de resultados apenas onde é mais conveniente) e viés de prevalência-incidência; não é adequado para exposições ou fatores de risco raros; não pode obter estimativas da incidência da doença.

Estudo observacional analítico de coorte (prospectiva e retrospectiva)

O termo coorte é utilizado para descrever um grupo de pessoas que tem algo em comum quando são reunidas e que são observadas por um período, para analisar o que ocorre com elas. Em um estudo de coorte, um grupo de pessoas é reunido sem que nenhuma delas tenha sofrido o desfecho de interesse (doença, por ex.), mas podendo vir a sofrer. Quando se pretende fornecer informações sólidas sobre o risco da doença, as observações da coorte devem satisfazer determinados critérios em relação ao desfecho de interesse, período de observação e tempo de seguimento.

Desfecho de interesse: os indivíduos devem ser livres do desfecho (doença) quando são reunidos. **Período de observação:** deve ser significativo de acordo com a história natural da doença em estudo. **Tempo de seguimento:** os membros da coorte precisam ser observados durante todo o período do estudo. Uma coorte incompleta (taxa de abandono significativa) pode não representar a situação verdadeira, uma vez que os indivíduos podem ter abandonado o estudo por algum motivo relacionado ao desfecho em investigação.

Na coorte prospectiva, no momento do ingresso dos indivíduos no estudo estes são classificados de acordo com as características que podem estar relacionadas ao desfecho (possíveis fatores de risco, por ex.). Na coorte retrospectiva ou histórica, o estudo é conduzido a partir da identificação de registros passados do desfecho, acompanhando os indivíduos desde aquele momento até o presente. Este tipo de delineamento não deve ser confundido com o estudo de caso-controle.

Para cada fator de risco, os membros da coorte são classificados como expostos (isto é, apresentando o fator em questão) ou não expostos. Em estudos de coorte, a incidência da doença é comparada entre dois ou mais grupos que diferem quanto à exposição a possível fator de risco (“causa-exposição” levando ao “efeito-desfecho”).

Características gerais: parte da causa em direção ao efeito (exposição em direção ao desfecho); participantes escolhidos (não aleatório), formando grupos de “expostos” e “não expostos”, com características comuns; estudo observacional dos grupos “expostos” e “não expostos” a uma causa potencial do desfecho e que são acompanhados no tempo; os grupos (coorte) são selecionados de modo que seus integrantes não tenham apresentado o desfecho de interesse, mas que tenham a chance de vir a apresentar; descreve a incidência de desfechos ao longo do tempo e analisa se existem associações entre as variáveis (preditores) e os desfechos; prospectivo ou retrospectivo.

Vantagens: a exposição é medida antes do início da doença; exposições raras podem ser estudadas se-

leccionando grupos de indivíduos apropriados; mais de um efeito (desfecho) pode ser estudado para uma mesma exposição; a incidência do desfecho pode ser medida nos grupos de “expostos” e “não expostos”.

Desvantagens: longa duração e caro; mudanças na condição de exposição e nos critérios diagnósticos podem ocorrer durante o período de estudo afetando a classificação dos indivíduos em “expostos” e “não expostos”, em “doentes” e “não doentes”; perda de indivíduos durante o seguimento.

Analogamente aos estudos observacionais descritivos, existem protocolos para a elaboração e publicação de estudos observacionais analíticos (transversal, caso-controle e coorte) [15], que devem ser seguidos no delineamento dos mesmos.

Estudo observacional analítico ecológico

Os estudos ecológicos (ou de correlação) são úteis para gerar hipóteses. Em um estudo ecológico, as unidades de análise são grupos de pessoas ao invés de indivíduos. Os estudos ecológicos são utilizados para comparar populações em diferentes lugares ao mesmo tempo ou, em uma série temporal, para comparar a mesma população em diferentes momentos (minimizando o viés socioeconômico). Se o período de tempo em um estudo de série temporal for muito curto, como em um estudo de série temporal diária, o fator confusão é praticamente nulo, pois os participantes servem como seus próprios controles.

Embora sejam fáceis de realizar, são frequentemente difíceis de interpretar e encontrar explicações para os resultados, pois se baseiam em dados coletados com outros propósitos (dados de rotina ou secundários são usados para se buscar uma correlação do fenômeno). Além disso, uma vez que a unidade de análise é uma população, a relação entre exposição e efeito no nível individual não pode ser estabelecida, tirando-se conclusões impróprias (“falácia ecológica”) quando se faz essa correlação. O viés ocorre porque a associação observada entre as variáveis no nível de grupo, geralmente, não representa a associação existente no nível individual.

Características gerais: coletivo; distribuição marginal (totais); medidas agrupadas; todas variáveis em grupo; medidas agregadas, ambientais e globais; gerar hipóteses etiológicas; testar estas hipóteses; avaliar efetividade de intervenções em populações.

Vantagens: simples, rápido e de baixo custo; trabalha com grandes populações (comparações internacionais das taxas de incidência de doenças); investigação de clusters de doenças; disponibilidade de grandes bases de dados.

Desvantagens: problemas metodológicos e na análise dos dados, tais como a limitação na inferência causal (população/ indivíduo), informações de qualidade variável (dados de diferentes fontes) e com ambiguidade temporal (coleta de dados em épocas dis-

tintas), fatores de confusão (ocorrência de desfechos distintos), dificuldade na análise estatística porque a unidade de observação é o grupo, etc.

Estudos experimentais ou de intervenção

Estudos experimentais ou de intervenção envolvem a tentativa de mudar os determinantes de uma doença, tais como uma exposição ou um comportamento, ou cessar o progresso da doença através de tratamentos ou intervenções terapêuticas. Os efeitos de uma intervenção são medidos através da comparação do desfecho nos grupos experimental e controle. Como envolvem intervenções na saúde das pessoas, considerações éticas devem ser observadas (por ex., o tratamento apropriado deve ser oferecido aos participantes, em função de sua participação no experimento; o tratamento a ser testado deve ser aceitável à luz dos conhecimentos atuais; o consentimento dos participantes é necessário; etc.).

Os estudos experimentais têm por objetivo tentar mudar uma variável em um ou mais grupos de pessoas. Isso pode significar a eliminação de um fator alimentar relacionado a uma causa alérgica ou o teste de um novo tratamento para um grupo selecionado de pacientes. Os principais desenhos experimentais são: ensaio clínico randomizado e controlado, cujos participantes são os pacientes; ensaio de campo em que os participantes são pessoas saudáveis; e ensaio comunitário, onde os participantes são os próprios membros da comunidade.

Ensaio clínico randomizado e controlado (ECR)

O ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado (ECR) é um estudo que tem por objetivo estudar os efeitos de uma determinada intervenção. Os indivíduos selecionados são alocados para os grupos intervenção e controle (controlado), e os resultados são avaliados comparando-se os desfechos entre os grupos. Para assegurar que esses grupos sejam equivalentes, os pacientes são alocados aleatoriamente (randomizado). Isso garante a comparabilidade entre os grupos intervenção e controle desde o início do estudo. Assim, qualquer diferença observada entre os grupos são decorrentes do acaso, não sendo, portanto, afetadas pelo viés de seleção.

O ECR é considerado como o padrão ouro para determinar a evidência científica sobre os efeitos de tecnologias em saúde. Um ECR bem planejado e conduzido é o tipo de delineamento que apresenta menores possibilidades da ocorrência de vieses (seleção, aferição e confusão). Um ECR deve ser precedido de um protocolo que justifique e descreva, em detalhes, como o estudo será realizado (objetivos, critérios de seleção dos pacientes, aplicação das intervenções,

métodos de avaliação, execução e monitoramento do estudo, registro e randomização, TCLE, cálculo do tamanho amostral (NNT), análise estatística, etc.).

Características gerais: parte da causa em direção ao efeito (“exposição” em direção ao “desfecho”); participantes escolhidos aleatoriamente, formando grupos “estudo” (intervenção) e “controle” (placebo); indivíduos são distribuídos ao acaso em um grupo tratado com o tratamento em estudo e um grupo controle que pode ser tratado com placebo ou com outra intervenção conhecida; usados para determinar a eficácia de um novo tratamento (medicamento), mas também para avaliar eventos adversos ou efeito placebo; realizados na fase pré-comercialização de um novo medicamento.

Vantagens: é o padrão de excelência em estudos que pretendem avaliar a eficácia de uma intervenção no curso de uma situação clínica; permite eliminar os diversos vieses, pois os grupos são alocados aleatoriamente e as características são distribuídas de forma normal e semelhante.

Desvantagens: alto custo, trabalhoso e demorado; nem sempre factíveis por aspectos éticos; sujeitos à perda de acompanhamento dos pacientes; geralmente, avaliam cenários específicos de doença; comumente, realizados em cenário acadêmico, limitando a generalização dos dados (validade externa).

Ensaio de campo

Ensaio de campo, em contraste com os ensaios clínicos, envolvem pessoas que estão livres de doença, mas sob risco de desenvolvê-la. Uma vez que os participantes estão livres da doença e o propósito é prevenir a ocorrência de doenças, mesmo entre aquelas de baixa frequência, os ensaios de campo envolvem um grande número de pessoas, o que os torna caros e logisticamente complicados. Os dados são coletados no “campo”, usualmente, entre pessoas da população geral e não institucionalizadas.

Os ensaios de campo podem ser utilizados para avaliar intervenções que objetivam reduzir a exposição, sem medir, necessariamente, a ocorrência dos efeitos sobre a saúde. Esse tipo de estudo de intervenção pode ser realizado em pequena escala e com custos menores, quer seja porque não envolvem acompanhamentos de longo prazo, quer seja porque não exige a medida de doença como desfecho. Um dos maiores ensaios de campo já realizados foi para testar a vacina Salk para prevenção da poliomielite, que envolveu mais de um milhão de crianças.

Ensaio comunitário

Nesse tipo de experimento, os grupos de tratamento são comunidades ao invés de indivíduos. Esse delineamento é particularmente apropriado para doenças que tenham suas origens nas condições sociais e que possam ser facilmente influenciadas por

intervenções dirigidas ao comportamento do grupo ou do indivíduo (por ex., doença cardiovascular). Uma limitação desse tipo de delineamento é que somente um pequeno número de comunidades pode ser incluído e a alocação aleatória das comunidades não é muito prática.

Assim sendo, outros métodos são requeridos para assegurar que qualquer diferença encontrada ao final do estudo possa ser atribuída à intervenção e não a diferenças inerentes às comunidades. Além disso, é difícil isolar as comunidades onde a intervenção está sendo conduzida devido a mudanças sociais em curso.

Analogamente aos estudos observacionais descritivos e analíticos, existem protocolos para a elaboração e publicação de estudos clínicos ou experimentais [16-18], que devem ser seguidos no delineamento dos mesmos.

EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA HOMEOPÁTICA – PREMISSAS E PRINCÍPIOS PARA A ELABORAÇÃO DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS EM HOMEOPATIA

A epidemiologia clínica homeopática deve associar as premissas e princípios do paradigma científico (epidemiologia clínica), citados anteriormente, às premissas e princípios do paradigma homeopático (epidemiologia clínica homeopática), adaptando os estudos epidemiológicos clássicos ao modelo homeopático. Dessa forma, teremos um incremento na qualidade metodológica dos estudos epidemiológicos em homeopatia sem desprezar aspectos fundamentais da episteme homeopática, indispensáveis para que a reação vital curativa seja despertada em conformidade com o princípio da similitude terapêutica.

Premissas e princípios do paradigma científico (epidemiologia clínica)

Em análise dos ensaios clínicos homeopáticos randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados (ECHR) publicados até o início da década de 90, Kleijnen e colaboradores [19], epidemiologistas da University of Limburg, observaram que aspectos básicos da epidemiologia clínica eram desprezados na elaboração e publicação dos mesmos, tais como: amostra significativa de participantes (NNT); randomização corretamente executada e descrita; método duplo-cego corretamente executado e descrito; sintomas homeopáticos corretamente descritos; conduta medicamentosa corretamente descrita; resultados corretamente descritos; análise estatística corretamente executada e descrita.

Assim sendo, no incremento da qualidade metodológica dos estudos epidemiológicos em homeopatia, torna-se imprescindível que os princípios da

epidemiologia clínica (paradigma científico) sejam observados no delineamento das pesquisas e na análise dos resultados, conforme descrito anteriormente: população e amostra; probabilidade, risco e estatística; medidas de efeito clínico (riscos); medida de precisão (intervalo de confiança, IC); validade interna e externa; confiabilidade e acurácia dos resultados; erro sistemático ou viés; erro aleatório ou acaso; significâncias clínica e estatística; tamanho da amostra (NNT); e desfechos clínicos, dentre outros.

Premissas e princípios do paradigma homeopático (episteme homeopática)

Por outro lado, na adaptação dos estudos epidemiológicos clássicos ao paradigma homeopático (epidemiologia clínica homeopática), incluindo o ECHR, torna-se imprescindível que certos preceitos da boa prática clínica homeopática sejam observados no desenho, no planejamento e na execução dos mesmos, segundo as premissas e princípios da episteme homeopática [20-23].

- Individualização do medicamento homeopático;
- Sistematização dos critérios para escolha do medicamento individualizado;
- Individualização das doses e potências do medicamento homeopático;
- Tempo de consulta e duração do estudo condizente com o modelo homeopático;
- Observação e descrição de eventos “adversos específicos” ao longo do tratamento;
- Avaliação quanti-qualitativa dos desfechos.

Individualização do medicamento homeopático (medicamento individualizado)

Com a aplicação do princípio da similitude terapêutica, busca-se despertar uma reação vital e globalizante do organismo, escolhendo-se um medicamento homeopático segundo a totalidade sintomática característica do indivíduo enfermo (doente-doença), ou seja, um medicamento homeopático individualizado. Assim sendo, para uma mesma doença, cada indivíduo doente poderá receber medicamentos homeopáticos diferentes. No delineamento dos ensaios clínicos isso é factível de ser aplicado com a proposta de avaliar a melhora clínica, laboratorial e global no pré e no pós-tratamento, e não a resposta de todos os participantes ao mesmo medicamento (como se faz nos ensaios clínicos convencionais). Essa individualização do medicamento é condição *sine qua non* para o sucesso terapêutico, sendo considerada o “estado da arte” do tratamento homeopático.

Sistematização dos critérios para escolha do medicamento individualizado

Como citado anteriormente, a escolha do medicamento individualizado deve estar baseada na totalidade sintomática característica do binômio doente-doença, devendo englobar os sintomas mentais, gerais e físicos do indivíduo enfermo. Em vista da subjetividade na análise e escolha dos sinais e sintomas característicos, existe a necessidade de se discriminar os critérios de seleção utilizados segundo um padrão de hierarquização e repertorização dos sinais e sintomas homeopáticos, restringindo as variáveis intrínsecas ao processo de individualização do medicamento e permitindo a posterior reprodutibilidade do método. Buscando essa uniformização, torna-se indispensável que um mesmo pesquisador (médico homeopata prescritor) realize todos os passos da consulta homeopática (anamnese até a prescrição) para o grupo de pacientes em estudo.

Individualização das doses e potências do medicamento homeopático

Assim como o medicamento homeopático deve ser individualizado, as doses e as potências também devem ser escolhidas segundo as suscetibilidades e respostas do binômio doente-doença. Dessa forma, a cada retorno, as doses e as potências devem ser avaliadas e ajustadas segundo as necessidades individuais, evitando-se, por exemplo, as agravações homeopáticas indesejadas e desnecessárias, que podem confundir a avaliação da resposta terapêutica.

Tempo de consulta e duração do estudo condizente com o modelo homeopático

Em relação ao tempo de consulta, prerrogativa essencial para se realizar uma anamnese homeopática globalizante, deve-se seguir o padrão de atendimento do pesquisador em questão, segundo a dinâmica semiológica empregada na pesquisa da totalidade sintomática característica. Quanto à duração do estudo, prerrogativa essencial no delineamento da pesquisa, a homeopatia necessita de um tempo de acompanhamento maior do que os ensaios clínicos convencionais, dividido em consultas periódicas, para que se possa escolher o medicamento com maior similaridade à individualidade enferma, dentre as diversas hipóteses levantadas na repertorização dos sintomas. Para contemplar essa dinâmica individualizante, no ECHR, sugere-se um período de tratamento superior a seis meses, com reavaliações mensais.

Observação e descrição de eventos “adversos específicos” ao longo do tratamento

Diversos eventos “adversos específicos” podem ocorrer após a administração dos medicamentos

homeopáticos, sem que, necessariamente, indiquem uma evolução desfavorável. Pelo contrário, alguns desses eventos podem indicar um prognóstico favorável e reiteram a escolha correta do medicamento individualizado. Dentre os eventos que devem ser descritos, citamos: agravação homeopática (piora inicial dos sintomas-guias do indivíduo, podendo indicar um medicamento correto e um prognóstico favorável); exonerações (eliminação de descargas pelos emunctórios naturais do organismo, podendo indicar um prognóstico favorável); retorno de sintomas antigos (surgimento de sintomas antigos, desaparecidos após tratamentos paliativos, podendo indicar um prognóstico favorável); surgimento de sintomas novos incomodativos, não manifestos anteriormente (prognóstico desfavorável); dentre outros.

Avaliação quanti-qualitativa dos desfechos

Em vista de a homeopatia utilizar uma abordagem semiológica e terapêutica globalizante, valorizando o conjunto de aspectos manifestos pela individualidade enferma na gênese do desequilíbrio orgânico-vital e buscando o seu reequilíbrio com o tratamento individualizante, faz-se necessária uma avaliação multifatorial para que tenhamos a noção da amplitude da resposta ao tratamento em si. Assim sendo, juntamente com a avaliação objetiva clínica e laboratorial (exames complementares), faz-se necessário associar uma avaliação subjetiva, em que os aspectos mentais, emocionais, sociais, familiares, espirituais e existências da individualidade enferma possam ser mensurados e quantificados ao longo do tratamento. Para isso, podemos empregar instrumentos de avaliação da qualidade de vida, de estresse e da espiritualidade/ religiosidade, dentre outros.

TIPOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS EM HOMEOPATIA

Analogamente aos estudos epidemiológicos clássicos, os estudos epidemiológicos em homeopatia podem ser divididos em dois grandes grupos: estudos observacionais em homeopatia e estudos experimentais em homeopatia. Dentre os estudos observacionais em homeopatia, temos os descritivos (relato de caso ou série de casos) e os analíticos (transversal, caso-controle e coorte). Dentre os estudos experimentais em homeopatia, temos, principalmente, o ensaio clínico randomizado e controlado.

Estudos observacionais descritivos em homeopatia

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, centenas de estudos observacionais descritivos em homeopatia foram realizadas e estão disponibilizados

nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE): relato de casos [24] e série de casos [25].

Existem protocolos para a elaboração e publicação de estudos observacionais descritivos em homeopatia (relato de caso ou série de casos) [26], que devem ser seguidos no delineamento dos mesmos.

Estudos observacionais analíticos em homeopatia

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, centenas de estudos observacionais analíticos em homeopatia foram realizadas e estão disponibilizados nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE): transversal [27], caso-controle [28], coorte [29].

Analogamente aos estudos observacionais descritivos, existem protocolos para a elaboração e publicação de estudos observacionais analíticos em homeopatia (transversal, caso-controle e coorte) [30], que devem ser seguidos no delineamento dos mesmos.

Estudos experimentais em homeopatia - Ensaio clínico homeopático randomizado e controlado (ECHR)

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, centenas de ensaios clínicos homeopáticos randomizados e controlados foram realizadas e estão disponibilizados nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE) [31, 32].

Analogamente aos estudos observacionais descritivos e analíticos, existem protocolos para a elaboração e publicação de ensaios clínicos randomizados e controlados em homeopatia [20-23, 33], que devem ser seguidos no delineamento dos mesmos.

EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS E INFECCIOSAS – PREMISSAS E PRINCÍPIOS PARA A ELABORAÇÃO DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS EM EPIDEMIAS

Histórico

Etimologicamente, “epidemiologia” significa “estudo das epidemias”, tendo se desenvolvido com o estudo de surtos de doenças transmissíveis e da interação entre agentes, vetores e reservatórios. Doenças emergentes sempre apresentaram uma grande e imprevisível carga (colapso) sobre os sistemas de saúde, em todas as épocas e em todos os países. O uso de métodos epidemiológicos na investigação e controle das doenças transmissíveis e infecciosas ainda é um desafio para os profissionais de saúde, pois as investigações devem ser feitas de forma rápida e, geralmente, com recursos limitados.

Doenças transmissíveis e doenças contagiosas

Uma doença transmissível é aquela causada pela transmissão de um agente patogênico (infeccioso) específico para um hospedeiro suscetível. Agentes infecciosos podem ser transmitidos para humanos de modo direto (outros humanos ou animais) ou indireto (vetores, veículos ou via aérea). Uma doença contagiosa é aquela que pode ser transmitida pelo contato direto entre os seres humanos, sem a necessidade de um vetor ou veículo interveniente: a varicela, o sarampo e a COVID-19 são transmissíveis e contagiosas; a febre amarela, a malária e a dengue são transmissíveis, mas não contagiosas (necessitam de um vetor para sua transmissão).

Doenças transmissíveis endêmicas e epidêmicas

As doenças transmissíveis são chamadas de endêmicas quando apresentam um padrão de ocorrência relativamente estável, com elevada incidência ou prevalência. Doenças endêmicas como a malária e a dengue estão entre os principais problemas de saúde em países tropicais de baixa renda. Se ocorrerem mudanças nas condições do hospedeiro, do agente infeccioso ou do ambiente, uma doença endêmica poderá se tornar epidêmica, e vice-versa. No caso da malária e da dengue, onde o mosquito é o vetor, as áreas endêmicas ou epidêmicas são limitadas pelas condições climáticas (calor e umidade *versus* frio e seco).

Triade epidemiológica de causalidade e cadeia de transmissão ou infecção

A dinâmica de uma epidemia é determinada pelas características do agente infeccioso, pelo modo de transmissão e pela suscetibilidade (imunidade) dos hospedeiros. As doenças transmissíveis ocorrem como resultado de uma cadeia de infecção (triade epidemiológica de causalidade), ou seja, da interação entre agente infeccioso, hospedeiro e ambiente.

A principal contribuição da epidemiologia nas doenças transmissíveis é esclarecer a *cadeia de transmissão* ou *infecção* (agente infeccioso → transmissão → hospedeiro), a fim de avaliar, desenvolver e implementar medidas de manejo e controle.

Agente infeccioso

O primeiro elo da cadeia de transmissão é o *agente infeccioso* (vírus, bactérias, fungos e parasitas), cada qual apresentando características específicas e importantes para determinar a natureza da infecção segundo diversos aspectos. A transmissibilidade ou infectivi-

dade é a capacidade do agente de se disseminar de indivíduo para indivíduo, existindo uma dose mínima requerida para causar a infecção em indivíduo suscetível (dose infectante do agente). Por sua vez, a patogenicidade é a capacidade do agente de produzir a doença, calculada pela razão entre o número de pessoas com a doença clínica e o número de pessoas expostas, enquanto a virulência é a medida de gravidade da doença que o agente provoca, podendo variar de muito baixa a muito alta (vírus de baixa virulência ou atenuado pode ser usado para imunização, como é o caso do vírus da poliomielite).

O reservatório é o habitat natural do agente infeccioso, que pode incluir humanos, animais e fontes ambientais, enquanto a fonte de infecção pode ser pessoa, animal, objeto ou substância de onde o hospedeiro adquire a doença. O conhecimento desses aspectos, tanto do reservatório do agente infeccioso quanto da fonte de infecção, é necessário para o desenvolvimento de práticas de manejo e controle.

Uma importante fonte de transmissibilidade e infecção pode ser o portador assintomático, ou seja, pessoa infectada que não mostra qualquer evidência de doença clínica (infecção inaparente ou subclínica). A duração do estado de portador varia dentre os diferentes agentes, podendo permanecer todo o período de infecção (portador crônico) ou ser limitada a uma fase da doença (portador breve). Na hepatite B e na AIDS, os portadores (assintomáticos) têm importante papel na disseminação global dos vírus, em decorrência da transmissão sexual ocorrer durante longos períodos sem sintomas (estado de portador crônico).

Inúmeros agentes infecciosos interagem com o indivíduo, sendo que a infecção se instala (doença manifesta), apenas, com a entrada e a multiplicação do agente no hospedeiro. Os três principais grupos de agentes infecciosos ou patogênicos (vírus, bactérias e parasitas) apresentam modos de transmissão e formas de prevenção/ controle distintos. Vírus e bactérias contam com o auxílio de vacinas que atuam tanto em nível individual, ao prevenir ou atenuar a doença em um indivíduo exposto ao agente, quanto em nível populacional, ao afetar a imunidade da população.

Transmissão do agente infeccioso

O segundo elo na cadeia de infecção é a *transmissão do agente infeccioso* para o ambiente ou para outra pessoa. A transmissão pode ser direta ou indireta. Na transmissão direta, o agente infeccioso é transferido de forma direta e imediata de um reservatório ou hospedeiro para uma porta de entrada de outro hospedeiro. Também denominada como transmissão por contágio, ocorre pelo contato direto através do toque, beijo, relação sexual ou pela disseminação por gotículas de secreção (falar, tossir ou espirrar).

Em uma epidemia de transmissão direta ou por contágio, a doença é transmitida de pessoa a pessoa

e o incremento inicial no número de casos é lento. O número de indivíduos suscetíveis e a transmissibilidade do agente infeccioso são os principais fatores que determinam a propagação da epidemia, com maior ou menor disseminação. Identificada em 01/12/19 na China, a COVID-19 se propagou por contágio para diversos países, sendo reconhecida como pandemia em 11/03/20.

Na transmissão indireta, o agente infeccioso é propagado através de veículos (materiais contaminados: objetos, alimentos, água, tecidos, etc.), vetores (inseto ou animal) ou via aérea (aerossóis microbianos, partículas ou gotículas). Em uma epidemia de transmissão indireta por materiais contaminados, todos os indivíduos suscetíveis são expostos a uma mesma fonte ou veículo de infecção. Isso resulta em aumento exponencial de casos, mas possibilita rápido controle. Este tipo de transmissão foi observado na epidemia de cólera, na qual a forma de controle efetiva foi possível, rapidamente, retirando-se o veículo de infecção (água com *Vibrio cholerae*).

Hospedeiro

O terceiro elo na cadeia de infecção é o *hospedeiro*, definido como uma pessoa ou animal que proporciona um local adequado para que um agente infeccioso cresça e se multiplique em condições naturais. O ponto de entrada no hospedeiro varia com o agente e inclui pele, mucosa, trato respiratório e trato gastrointestinal. A reação do hospedeiro à infecção é bastante variável, desde a infecção subclínica ou inaparente (assintomáticos) até as formas clínicas severas, sendo determinada pela sua interação com o agente e o tipo de transmissão.

O grau de resistência ou suscetibilidade do hospedeiro é um importante determinante do desfecho de uma infecção. A resistência (imunidade) é normalmente adquirida através de exposições prévias ou pela imunização contra o agente. O período de incubação - tempo decorrido entre a entrada do agente infeccioso e o aparecimento dos primeiros sintomas da doença - varia de poucas horas (intoxicação alimentar por estafilococos) até muitos anos (hepatite B e AIDS). A imunização, através da administração de vacinas, é a proteção individual e coletiva (imunidade herdada, de rebanho ou de grupo) para os indivíduos suscetíveis a doenças transmissíveis.

Fazendo parte da tríade epidemiológica de causalidade, o *ambiente* desempenha um papel importante no desenvolvimento das doenças transmissíveis. Como principais fatores ambientais que podem influenciar os estágios na cadeia de infecção, temos: condições sanitárias, aspectos climáticos (temperatura e umidade, por ex.), poluição aérea e qualidade da água, dentre outros. Além desses, fatores socioeconômicos, tais como, densidade populacional, aglomeração e pobreza, também são de grande importância ao desenvolvimento de epidemias.

Manejo e monitoramento das epidemias

Finalmente, o manejo de uma epidemia envolve o tratamento dos casos, prevenindo a difusão da doença e monitorando os efeitos das medidas de controle (vigilância epidemiológica). Medidas de controle podem ser dirigidas contra a fonte e a difusão da infecção através da proteção do hospedeiro suscetível. Concomitantemente, é preciso identificar, controlar e eliminar reservatórios, assim como interromper as vias de transmissão, removendo as fontes de disseminação da infecção (veículos, vetores ou partículas aéreas).

Uma vez que medidas de controle tenham sido implementadas, a vigilância epidemiológica deve continuar para assegurar sua aceitabilidade e efetividade, coletando dados sobre qualquer elemento da cadeia causal de uma doença transmissível. O objetivo de um sistema de vigilância é geralmente restrito à quantidade de recursos humanos e financeiros disponíveis. Acompanhamento epidemiológico e estudos laboratoriais são geralmente indicados, principalmente para avaliar a relação custo-benefício no longo prazo.

TIPOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS EM EPIDEMIAS

Imunização e vacinas

Em epidemias, as vacinas permitem a prevenção e o controle das doenças transmissíveis e infecciosas, tornando-as componente obrigatório dos programas de saúde pública. Programas de imunização visam alterar a ecologia de determinados agentes infecciosos e o comportamento das doenças a eles associadas, buscando proteger a população. Num programa de vacinação, alguns aspectos devem ser considerados: eficácia/ efetividade e segurança da vacina; aplicação de estratégias apropriadas à cobertura vacinal; equidade no acesso à vacina (custo-benefício).

Como objetivos da epidemiologia clínica aplicada à imunização, temos: sistematizar a aplicação do método epidemiológico na avaliação da eficácia (validade interna → pesquisa), da efetividade (validade externa → campo) e da segurança (eventos adversos) das vacinas; monitorar o sucesso dos programas de vacinação (vigilância).

Eficácia/ efetividade de uma vacina é o percentual de redução da incidência da doença entre vacinados e não vacinados. Vale ressaltar que o cálculo da eficácia/ efetividade não leva em conta a redução da exposição determinada pela diminuição da incidência entre vacinados que vivem em contato com o grupo estudado (imunidade de rebanho).

Para avaliar a eficácia/ efetividade (profilaxia) ou a segurança (eventos adversos) das vacinas, o método epidemiológico emprega estudos epidemiológicos

observacionais ou experimentais. Tanto os estudos observacionais (estudos transversal, caso-controle, coorte, ecológico ou série de casos) quanto os experimentais (ensaio clínico randomizado controlado ou ensaio comunitário) avaliam as relações entre determinados desfechos (doença, eventos adversos ou óbito) e os diversos fatores ou exposições (fonte de infecção ou vacina), que podem interferir na sua ocorrência ou em seu prognóstico (efeitos das exposições sobre os desfechos).

Reiterando que a validade científica da evidência (força de recomendação) de um estudo se relaciona ao grau de confiança de seus resultados, o desenho e o planejamento dos estudos devem minimizar os erros sistemáticos que ofuscam a avaliação da eficácia da intervenção ou a ocorrência de eventos adversos da mesma: vies de seleção dos pacientes (randomização dos pacientes); vies de aferição dos dados (duplo cegamento dos envolvidos); vies de confusão na avaliação dos desfechos (grupo controle). A averiguação da influência desses vieses na condução dos estudos, juntamente com a minimização dos erros aleatórios (acaso) através da correta aplicação do método estatístico, é indispensável para a correta interpretação dos resultados dos mesmos.

Em epidemias, os *estudos observacionais (descritivos e analíticos)* são aqueles em que não há interferência do investigador, induzindo o grupo de estudo à exposição a fatores que participam ou podem participar do processo que leva à doença de interesse ou que altere seu prognóstico. Nesse delineamento de estudo, em se tratando da investigação da prevenção de doenças por vacinas (imunização), o pesquisador não interfere na condição do indivíduo ser suscetível ou imune, ou ainda na probabilidade do indivíduo suscetível ter tido contato ou não com uma fonte de infecção (portador sadio ou assintomático).

Por sua vez, nos *estudos experimentais ou de intervenção*, o pesquisador controla fatores selecionados que podem ser de importância nesse processo (portador sadio ou assintomático, por ex.). Quando aplicados para a avaliação da eficácia/ efetividade da prevenção vacinal, o fator de interesse controlado pelo pesquisador é a intervenção, ou seja, a própria vacinação. Em ambos os tipos de estudos, quando estudamos vacinas, o fator ou exposição de interesse é a própria vacina e os desfechos de interesse podem ser a ocorrência da doença que a vacina se propõe a prevenir ou os possíveis eventos adversos associados a ela.

Independente do tipo de investigação (observacional ou experimental), quando existir um grupo de comparação ou controle o estudo será analítico, *permitindo identificar a associação entre determinada exposição e um desfecho*, ou seja, entre uma intervenção (vacina) e a proteção contra uma doença (imunidade). Quando não existir um grupo controle e, portanto, o objetivo não é o de analisar associação entre exposição e desfecho, teremos os estudos descritivos

(estudos de caso ou de uma série de casos) que visam, principalmente, a elaboração de hipóteses explicativas a serem testadas posteriormente pelos estudos analíticos.

Estudos observacionais descritivos em epidemias

No relato de caso, temos a descrição detalhada de um ou alguns casos clínicos, geralmente de evento clínico raro ou de uma nova intervenção. A série de casos é um estudo com maior número de participantes (mais de 10) e pode ser retrospectivo ou prospectivo. São especialmente úteis na exploração inicial de novos eventos (doenças e sintomas emergentes, novas epidemias ou novas variantes da mesma, resultados de novas terapias e efeitos colaterais) e na formulação inicial de novas hipóteses etiológicas (novos agentes transmissíveis e infecciosos), com enfoque em grupos específicos da população ou aspectos não investigados em pesquisas quantitativas que necessitem maiores informações.

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, centenas de estudos observacionais descritivos em epidemias estão disponibilizadas nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE): relato de casos [34] e série de casos [35].

Estudos observacionais analíticos em epidemias

Estudo observacional analítico transversal em epidemias

É um tipo de estudo onde a relação exposição-doença em uma população é investigada em um momento particular, fornecendo um retrato da situação naquele momento. Avalia a relação entre as doenças e outras variáveis de interesse existentes em determinada população (“exposição” e “desfecho” são medidos simultaneamente). É utilizado para quantificar a prevalência de uma doença ou fator de risco, ou a acurácia de um teste diagnóstico. Na investigação de surtos epidêmicos, a realização de um estudo transversal medindo diversas exposições é, em geral, o primeiro passo para a determinação da sua causa.

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, centenas de estudos observacionais transversais em epidemias estão disponibilizadas nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE) [36].

Estudo observacional analítico de caso-controle em epidemias

Constitui uma forma relativamente simples de investigar a causa das doenças, particularmente, doen-

ças raras ou novas epidemias. Neste tipo de estudo são incluídos dois grupos semelhantes a partir de uma população em risco, um com a doença (“caso”) e outro sem a doença (“controle”). Os pesquisadores “olham para o passado” (estudo retrospectivo), para medir a frequência de exposição a um possível fator de risco nos dois grupos. Investiga se os dois grupos diferem na proporção de pessoas que tenham sido expostas a um mesmo fator de risco, buscando confirmar uma possível causalidade.

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, centenas de estudos observacionais de caso-controle em epidemias estão disponibilizadas nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE) [37].

Estudo observacional analítico de coorte em epidemias

Nos estudos de coorte em epidemias são reunidos grupos de pessoas sem a manifestação da doença epidêmica (desfecho de interesse), mas que poderão vir a sofrer. Para fornecer informações sólidas sobre o risco de manifestar a doença, o período de observação deve ser significativo (segundo a história natural da doença epidêmica em estudo) e os membros da coorte devem ser observados durante todo o período do estudo (tempo de seguimento). Para cada fator de risco (intervenção preventiva ou imunização, por ex.), os membros da coorte são classificados como expostos (recebendo a imunização) ou não expostos. Em estudos de coorte, a incidência da doença é comparada entre dois ou mais grupos que diferem quanto à exposição a possível fator de risco ou intervenção.

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, centenas de estudos observacionais de coorte em epidemias estão disponibilizadas nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE) [38].

Estudo observacional analítico ecológico em epidemias

Os estudos ecológicos (ou de correlação) são úteis para gerar hipóteses. Em um estudo ecológico, as unidades de análise são grupos de pessoas ao invés de indivíduos. Os estudos ecológicos são utilizados para comparar populações em diferentes lugares ao mesmo tempo ou, em uma série temporal, para comparar a mesma população em diferentes momentos (minimizando o viés socioeconômico). Níveis de mensuração: medidas agregadas (prevalência de doença ou cobertura vacinal, por ex.), medidas ambientais (nível de poluição do ar, por ex.) e medidas globais (densidade demográfica, por ex.).

Variáveis de análise grupais (medidas agregadas, ambientais ou globais): médias de estados, municípios ou bairros; IDH, prevalência, incidência, porcentagem ou outros coeficientes também podem

ser usados. Uma vez que a unidade de análise é a população, a relação entre exposição (vacina) e efeito (doença) no nível individual não pode ser estabelecida, tirando-se conclusões impróprias (“falácia ecológica”) quando se faz essa correlação. O viés de confusão ocorre porque a associação observada entre as variáveis no nível de grupo, geralmente, não representa a associação existente no nível individual.

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, dezenas de estudos observacionais ecológicos em epidemias estão disponibilizadas nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE) [39].

Estudos experimentais em epidemias

Ensaio clínico randomizado e controlado (ECR) em epidemias

O ensaio clínico randomizado e controlado (ECR) é um estudo que tem por objetivo estudar os efeitos de uma determinada intervenção (vacinas). Os indivíduos selecionados são alocados para os grupos intervenção e controle (controlado), e os resultados são avaliados comparando-se os desfechos entre os grupos. Para assegurar que esses grupos sejam equivalentes, os pacientes são alocados aleatoriamente (randomizado). Isso garante a comparabilidade entre os grupos intervenção e controle desde o início do estudo. Assim, qualquer diferença observada entre os grupos são decorrentes do acaso, não sendo, portanto, afetadas pelo viés de seleção.

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, centenas de ensaios clínicos randomizados e controlados em epidemias estão disponibilizadas nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE) [40].

Ensaio comunitário em epidemias

Para minimizar os vieses dos estudos observacionais, outros delineamentos de estudos epidemiológicos em epidemias são requeridos para assegurar que quaisquer diferenças encontradas ao final do estudo possam ser atribuídas à intervenção e não a diferenças inerentes às comunidades (como citado na “falácia ecológica”). Além disso, é difícil isolar as comunidades onde a intervenção está sendo conduzida devido a mudanças sociais em curso. Assim como nos estudos ecológicos, outros fatores relacionados aos grupos podem estar influenciando o desfecho, além da intervenção. No caso de epidemias, seriam: medidas de higiene adotadas na comunidade, qualidade dos serviços de saúde locais, monitoramento dos casos, etc.

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, alguns ensaios comunitários em epidemias estão disponibilizados nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE) [41].

EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA HOMEOPÁTICA EM EPIDEMIAS – PREMISSAS E PRINCÍPIOS PARA A ELABORAÇÃO DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS HOMEOPÁTICOS EM EPIDEMIAS

Diretrizes para o manejo homeopático das epidemias [42, 43]

Samuel Hahnemann

De forma análoga às doenças agudas e crônicas, Samuel Hahnemann estipula diretrizes semiológicas e terapêuticas individualizantes na abordagem das doenças epidêmicas. Assim como cada enfermo apresenta um conjunto de aspectos característicos que o difere dos demais indivíduos acometidos pela mesma doença aguda ou crônica, cada epidemia “é um fenômeno com suas próprias características”, devendo ser diferenciada das anteriores (*Organon da arte de curar*, § 100) [44]: “Na investigação da essência sintomática das doenças epidêmicas, é indiferente que tenha ocorrido algo semelhante no mundo, sob este ou aquele nome.”

Com esse alerta, Hahnemann critica a aplicação do conhecimento obtido em epidemias prévias em novos surtos da mesma doença, sem que seja realizado um “exame metucioso do quadro puro da doença atual” (*Organon da arte de curar*, § 100) [44]. Como a imagem do quadro patológico das doenças coletivas surge, apenas, após a observação de um número considerado de doentes, Hahnemann sugere a observação de vários casos para formar o “quadro completo da doença”, embasado no “conjunto característico de seus sintomas e sinais” segundo a semiologia homeopática (*Organon da arte de curar*, § 101) [44].

Na busca pela “essência” ou “gênio” da epidemia (“gênio epidêmico”), que permitirá por semelhança identificar o medicamento mais apropriado, o “quadro característico da epidemia” será formado pela totalidade dos sinais e sintomas característicos. Esse medicamento individualizado poderá ser aplicado no tratamento dos pacientes acometidos pelo mesmo surto da doença (*Organon da arte de curar*, § 102) [44]. Mantendo sua coerência epistemológica, Hahnemann enfatiza a premissa de utilizar “substâncias simples e únicas” no tratamento adequado das epidemias (*Organon da arte de curar*, § 241) [44]: “medicamento homeopático (específico) para todos os casos”.

Além de indicar o medicamento homeopático individualizado como medida terapêutica nos casos manifestos da doença epidêmica, Hahnemann também descreve a utilização da homeopatia individualizada como prática profilática em epidemias de febre intermitente (*Organon da arte de curar*, § 241) [44]. No escrito menor “Cura e prevenção da febre escarlate” [45], Hahnemann descreve o emprego de *Atropa belladonna* na profilaxia da escarlatina, em vista de ser o medicamen-

to do gênio epidêmico para o tratamento da fase inicial da doença: “um remédio que é capaz de rapidamente bloquear uma doença em seus primórdios também deve ser o seu melhor preventivo”.

Apesar de reconhecer os benefícios da vacina antivariólica, introduzida pelo seu contemporâneo Edward Jenner em 1796, Hahnemann critica o emprego de ultradiluições de subprodutos da doença ou do agente patogênico (*nosódios*) como método profilático (“isoprofilaxia”) ou tratamento *isopático*, sem a experimentação patogênica do subproduto e a aplicação da similitude individualizante (*Organon da arte de curar*, nota do § 56) [44]. Embora não existam evidências científicas de que o método isopático possa ser utilizado como profilático ou terapêutico em doenças epidêmicas, infelizmente, ele é utilizado de forma indiscriminada e abusiva por terapeutas homeopatas [46], postura que atenta contra a *verdade científica*.

James Tyler Kent

Em sua obra *Lições de filosofia homeopática* (Lição III) [47], James Tyler Kent descreve um protocolo semiológico para diagnosticar o grupo de medicamentos do “gênio epidêmico”, fundamentando-se nas premissas hahnemannianas citadas anteriormente. Sugere a observação cuidadosa de vinte pacientes acometidos pela doença em questão, registrando todos os sintomas presentes de forma esquemática (classificação repertorial), os quais ao serem considerados coletivamente “apresentarão uma imagem, como se um único homem houvesse expressado todos os sintomas”.

Colocando na frente de cada sintoma o número de pacientes que o manifestaram, o médico homeopata “descobrirá os traços essenciais da epidemia” (“natureza da enfermidade”) através da totalidade sintomática comum e característica. Utilizando um repertório de sintomas, ele selecionará seis ou sete medicamentos que cubram a totalidade sintomática daquela epidemia (grupo de medicamentos homeopáticos individualizados do “gênio epidêmico”), fixando os quadros individuais de cada medicamento no estudo da Matéria Médica Homeopática.

Em seguida, procedendo do geral para o particular, pois “não há outro modo de proceder em homeopatia”, o médico homeopata adaptará as características de cada enfermo às particularidades de cada medicamento selecionado (individualização terapêutica). Caso nenhum dos medicamentos selecionados seja útil, “o médico deve retornar à sua anamnese original para ver qual dos outros medicamentos é o adequado”. Ressalta que a aplicação do “gênio epidêmico” na seleção dos medicamentos homeopáticos é um “trabalho árduo”, mas traz resultados espetaculares.

Nesses dois séculos de prática homeopática, diversas epidemias foram manejadas com o medicamento homeopático, desde Hahnemann até os dias

atuais, enfatizando os estudos epidemiológicos em homeopatia na abordagem da cólera asiática [48], da influenza [49] e da dengue [50], ultimamente.

Seguindo as diretrizes para o manejo homeopático das epidemias estipuladas por Hahnemann e Kent, utilizando os relatórios e estudos que descreveram os sinais e sintomas comuns a milhares de pacientes acometidos pela COVID-19 em Wuhan (China), descrevemos, em março de 2020, alguns possíveis medicamentos homeopáticos individualizados para o “gênio epidêmico” da referida pandemia à época, em seus diferentes estágios [51-53].

TIPOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS HOMEOPÁTICOS EM EPIDEMIAS

Analogamente aos estudos epidemiológicos clássicos, os estudos epidemiológicos homeopáticos em epidemias podem ser divididos em dois grandes grupos: estudos observacionais e estudos experimentais. Dentre os estudos observacionais homeopáticos em epidemias temos os descritivos (relato de caso ou série de casos) e os analíticos (transversal e coorte). Dentre os estudos experimentais homeopáticos em epidemias, temos, principalmente, o ensaio clínico randomizado e controlado.

Embora os estudos epidemiológicos homeopáticos em epidemias sejam mais raros na literatura científica, com o advento da COVID-19 esses estudos tiveram um pequeno incremento.

Estudos observacionais descritivos em homeopatia na COVID-19

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, estudos observacionais descritivos em homeopatia na COVID-19 estão disponibilizados nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE): relato de casos [54] e série de casos [55].

Estudos observacionais analíticos em homeopatia na COVID-19

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, estudos observacionais analíticos em homeopatia na COVID-19 estão disponibilizados nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE): transversal [56] e coorte [57].

Estudos experimentais em homeopatia na COVID-19 - Ensaio clínico homeopático randomizado e controlado (ECHR)

Seguindo as premissas da epidemiologia clínica, ensaios clínicos homeopáticos randomizados e con-

trolados na COVID-19 estão disponibilizados nas bases de dados da literatura científica (MEDLINE) [58].

CONCLUSÃO

Na busca pela verdade científica, a aplicação rigorosa das premissas e dos princípios da epidemiologia clínica em estudos homeopáticos, buscando controlar as potenciais fontes de erros sistemáticos e aleatórios dos mesmos, permite que seus resultados e conclusões possam ser considerados válidos, reproduzíveis e seguros, esclarecendo as dúvidas e as incertezas que pairam sobre a prática clínica homeopática.

Sem desprezar as premissas da episteme homeopática, a epidemiologia clínica homeopática permite um incremento na qualidade metodológica da pesquisa clínica em homeopatia para os diversos tipos de doenças, incluindo as epidêmicas.

Com o advento da COVID-19, visando o entendimento e o manejo da epidemia, ocorreu um incremento na quantidade e na qualidade dos estudos epidemiológicos, com iniciativas da aplicação da terapêutica homeopática na prevenção e/ou no controle da doença, sendo indispensável o estudo da epidemiologia clínica para que essas propostas pudessem ser realizadas dentro das premissas do método científico.

Essa revisão foi elaborada com esse intuito, estimulando estudantes e pesquisadores a se aprofundarem no estudo da epidemiologia clínica, a fim de que seus projetos de pesquisa possam ter qualidade metodológica para responder, cientificamente, às perguntas sobre a eficácia e a efetividade do tratamento homeopático na prevenção e no tratamento dos distúrbios da saúde.

RESUMO

A epidemiologia clínica se ocupa da prática clínica através do estudo da variação e dos determinantes da evolução das doenças, sendo indispensáveis os seus conhecimentos para o correto desenho, planejamento e execução dos diversos tipos de estudos clínicos. Dentre os pressupostos homeopáticos, a individualização do tratamento é uma condição indispensável para se atingir a eficácia e a efetividade da terapia, necessitando um período maior de acompanhamento para que os ajustes da similitude terapêutica globalizante sejam alcançados. A epidemiologia clínica homeopática associa as premissas e princípios da epidemiologia clínica aos da episteme homeopática, com o intuito de incrementar a qualidade metodológica da pesquisa clínica sem desprezar a racionalidade homeopática. Nessa revisão, abordamos as premissas e os princípios da epidemiologia clínica (homeopática), destacando os aspectos fundamentais para a elaboração de estudos epidemiológicos em homeopatia para os diversos tipos de doenças, incluindo as epidemias.

ABSTRACT

Clinical epidemiology deals with clinical practice through the study of variation and the determinants of the evolution of diseases, its knowledge being indispensable for the correct design, planning and execution of the different types of clinical studies. Among the homeopathic assumptions, the individualization of treatment is an indispensable

condition to reach the efficacy and effectiveness of the therapy, requiring a longer period of follow-up so that the adjustments of the globalizing therapeutic similarity are achieved. Homeopathic clinical epidemiology associates the premises and principles of clinical epidemiology with those of homeopathic episteme, with the aim of increasing the methodological quality of clinical research without disrespecting homeopathic rationality. In this review, we discuss the premises and principles of (homeopathic) clinical epidemiology, highlighting the fundamental aspects for the elaboration of epidemiological studies in homeopathy for the different types of diseases, including epidemics.

REFERÊNCIAS

- Teixeira MZ. Homeopatia: o que os médicos precisam saber sobre esta especialidade médica. *Diagn Tratamento* 2019; 24(4): 143-152. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1049381>
- Teixeira MZ. Special Dossier: “Scientific Evidence for Homeopathy”. *Rev Assoc Med Bras* 2018; 64(2): 93-94. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.02.93>
- Teixeira MZ. Epidemiologia Clínica Homeopática na COVID-19: premissas para a elaboração de estudos epidemiológicos (Parte 1). [S. l.]: Associação Médica Homeopática Brasileira, 11 jun. 2020. 1 vídeo (1h:49min). [Live]. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=EK7AFG2Lw0&t=34s>. Acesso em: 15 maio 2022.
- Teixeira MZ. Epidemiologia Clínica Homeopática na COVID-19: premissas para a elaboração de estudos epidemiológicos em epidemias (Parte 2). [S. l.]: Associação Médica Homeopática Brasileira, 02 jul. 2020. 1 vídeo (1h:45min). [Live]. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=aEEDSxua0q0&t=21s>. Acesso em: 15 maio 2022.
- Teixeira, Marcus Zulian. Epidemiologia clínica homeopática na COVID-19: premissas para a elaboração de estudos epidemiológicos (Parte 1). São Paulo: AMHB; Jul. 2020. 96 p. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1102602>. Acesso em: 15 maio 2022.
- Teixeira, Marcus Zulian. Epidemiologia clínica homeopática na COVID-19: premissas para a elaboração de estudos epidemiológicos em epidemias (Parte 2). São Paulo: AMHB; Jul. 2020. 146 p. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1102603>. Acesso em: 15 maio 2022.
- Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica – elementos essenciais. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2006.
- Waldman EA, Sato HK, Freitas FRM. Epidemiologia Aplicada à Vacinação. In: Farhat CK, Weckx LY, Carvalho LHFR, Succi RCM (Editores). *Imunizações: Fundamentos e Prática*. 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p.53-67.
- Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Epidemiologia Básica. 2ª ed. São Paulo: Editora Santos, 2010.
- Almeida Filho N, Baretto ML. Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos e aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
- Freire SM. Bioestatística Básica. Rio de Janeiro: Laboratório Médico de Pesquisas Avançadas (L@mpada), 2020. Disponível em: <http://www.lampada.uerj.br/bioestatisticabasica>. Acesso em: 15 maio 2022.
- Teixeira MZ. Bases psiconeurofisiológicas do fenômeno placebo-nocebo: evidências científicas que valorizam a humanização da relação médico-paciente. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(1): 13-18. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000100008>
- Teixeira MZ, Guedes CHFF, Barreto PV, Martins MA. The placebo effect and homeopathy. *Homeopathy* 2010; 99(2): 119-129. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2010.02.001>
- Pacheco RL, Latorraca COC, Pachito DV, Riera R. Guidelines para publicação de estudos científicos. Parte 1: Como publicar relatos e séries de casos. *Diagn Tratamento* 2017; 22(2): 78-82. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-833698>
- Pacheco RL, Martimbianco ALC, Garcia CM, Logullo P, Riera R. Guidelines para publicação de estudos científicos. Parte 2: Como publicar estudos observacionais (coorte, caso-controle e transversal). *Diagn Tratamento* 2017; 22(3): 121-126. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-848018>
- Mancuso ACB, Camey SA, Nunes LN, Hirakata VN, Guimarães LSP. Os principais delineamentos na Epidemiologia – Ensaio Clínicos. *Clin Biomed Res* 2014; 33(3/4): 286-294. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/44253>
- Guimarães LSP, Hirakata VN, Camey SA, Nunes LN, Mancuso ACB. Os principais delineamentos na Epidemiologia – Ensaio Clínicos (Parte II). *Clin Biomed Res* 2014; 33(3/4): 295-302. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/44657>
- Pacheco RL, Garcia CM, Hosni ND, et al. Guidelines para publicação de estudos científicos. Parte 3: Como publicar ensaios clínicos. *Diagn Tratamento* 2017; 22(4): 169-175. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-875481>
- Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991; 302: 316-323. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbmj.302.6772.316>
- Teixeira MZ. Protocolo para pesquisa clínica em homeopatia: aspectos fundamentais. *Diagn Tratamento* 2001; 6(4): 11-18. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-320538>
- Teixeira, MZ. Ensaio clínico quali-quantitativo para avaliar a eficácia e a efetividade do tratamento homeopático individualizado na rinite alérgica perene [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5159/tde-10062009-102220/pt-br.php>. Acesso em: 15 maio 2022.
- Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Homeopathy* 2016; 105(3): 240-249. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.homp.2016.03.002>
- Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 211: 48-55. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.052>
- MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “case reports” AND “homeopathy”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22case+reports%22+AND+%22homeopathy%22&sort=date>. Acesso em: 15 maio 2022.
- MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “case series” AND “homeopathy”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22case+series%22+AND+%22homeopathy%22&sort=date>. Acesso em: 15 maio 2022.
- Teut M, van Haselen RA, Rutten L, Lamba CD, Bleul G, Ulbrich-Zürni S. Case Reporting in Homeopathy-An Overview of Guidelines and Scientific Tools. *Homeopathy* 2022; 111(1): 2-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731313>
- MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “cross-sectional studies” AND “homeopathy”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%E2%80%9CCross-sectional+studies%E2%80%9D+AND+%E2%80%9Chomeopathy%E2%80%9D&sort=date>. Acesso em: 15 maio 2022.
- MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “case-control studies” AND “homeopathy”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22case-control+studies%22+AND+%22homeopathy%22&sort=date>. Acesso em: 15 maio 2022.
- MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “cohort studies” AND “homeopathy”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%E2%80%9Ccohort+studies%E2%80%9D+AND+%E2%80%9Chomeopathy%E2%80%9D&sort=date>. Acesso em: 15 maio 2022.
- Teut M, Walach H, Varanasi R, et al. Recommendations for Designing, Conducting and Reporting Observational Studies in Homeopathy. *Homeopathy* 2020; 109(3): 114-125. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708045>
- MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “randomized controlled trials” AND “homeopathy”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%E2%80%9CRandomized+controlled+trials%E2%80%9D+AND+%E2%80%9Chomeopathy%E2%80%9D&sort=date>. Acesso em: 15 maio 2022.
- MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “randomized, double-blind, placebo-controlled” AND “homeopathy”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22randomized+double-blind+placebo-controlled%22+AND+%22homeopathy%22&sort=date>. Acesso em: 15 maio 2022.
- Mathie RT, Roniger H, Van Wassenhoven M, et al. Method for appraising model validity of randomised controlled trials of homeopathic treatment: multi-rater concordance study. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 49. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-49>
- MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “case reports” AND “epidemics”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22case+reports%22+AND+%22epidemics%22&sort=date>. Acesso em: 15 maio 2022.

35. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “case series” AND “epidemics”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22case+series%22+AND+%22epidemics%22&sort=date> . Acesso em: 15 maio 2022.
36. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “cross-sectional studies” AND “epidemics”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%E2%80%9Ccross-sectional+studies%E2%80%9D+AND+%E2%80%9Cepidemics%E2%80%9D&sort=date> . Acesso em: 15 maio 2022.
37. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “case-control studies” AND “epidemics”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%E2%80%9Ccase-control+studies%E2%80%9D+AND+%E2%80%9Cepidemics%E2%80%9D&sort=date> . Acesso em: 15 maio 2022.
38. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “cohort studies” AND “epidemics”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22cohort+studies%22+AND+%22epidemics%22&sort=date> . Acesso em: 15 maio 2022.
39. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “ecological studies” AND “epidemics”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22ecological+studies%22+AND+%22epidemics%22&sort=date> . Acesso em: 15 maio 2022.
40. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): ““randomized controlled trials” AND “epidemics”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%E2%80%9Crandomized+controlled+trials%E2%80%9D+AND+%E2%80%9Cepidemics%E2%80%9D&sort=date> . Acesso em: 15 maio 2022.
41. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “community studies” AND “epidemics”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22community+studies%22+AND+%22epidemics%22&sort=date> . Acesso em: 15 maio 2022.
42. Teixeira MZ. Homeopathy: a preventive approach to medicine? Int J High Dilution Res 2009; 8(29): 155-72. Disponível em: <http://highdilution.org/index.php/ijhdr/article/view/360>
43. Teixeira MZ. Homeopatia nas doenças epidêmicas: conceitos, evidências e propostas. Rev Homeopatia (São Paulo) 2010; 73(1-2): 36-56. Disponível em: <http://revista.aph.org.br/index.php/aph/article/view/36>
44. Hahnemann S. Organon da arte de curar. 6a ed. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann; 1995.
45. Hahnemann S. Cura e prevenção da febre escarlate. In: Dudgeon RE, Escritos menores de Samuel Hahnemann. São Paulo: Editora Organon; 2006.
46. Teixeira MZ. Isoprophylaxis is neither *homeoprophylaxis* nor *homeopathic* immunization, but *isopathic* immunization unsupported by the homeopathic epistemological model: A response to Golden. Int J High Dilution Res 2014; 13(46): 54-82. Disponível em: <http://highdilution.org/index.php/ijhdr/article/view/707>
47. Kent JT. Lições de filosofia homeopática. São Paulo: Editorial Homeopática Brasileira; 1998.
48. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “homeopathy” AND “cholera”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22homeopathy%22+AND+%22cholera%22&sort=date&size=50> . Acesso em: 15 maio 2022.
49. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “homeopathy” AND “influenza”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22homeopathy%22+AND+%22influenza%22&sort=date&size=50> . Acesso em: 15 maio 2022.
50. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “homeopathy” AND “dengue”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22homeopathy%22+AND+%22dengue%22&sort=date&size=50> . Acesso em: 15 maio 2022.
51. Teixeira MZ. Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia e a segurança de medicamento homeopático individualizado no tratamento e na prevenção da epidemia de COVID-19. São Paulo: AMHB; APH; 2020. 62p. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/biblio-1087238>
52. Teixeira MZ. Clinical research protocol to evaluate the effectiveness and safety of individualized homeopathic medicine in the treatment and prevention of the COVID-19 epidemic. São Paulo: AMHB; APH; 2020. 60p. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/biblio-1088044>
53. Teixeira MZ. Clinical research protocol to evaluate the effectiveness and safety of individualized homeopathic medicine in the treatment and prevention of the COVID-19 epidemic. Rev Assoc Med Bras 2020; 66(4): 405-406. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.4.405>
54. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “case report” AND “homeopathy” AND “COVID-19”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22case+report%22+AND+%22homeopathy%22+AND+%22COVID-19%22&sort=date> . Acesso em: 15 maio 2022.
55. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “case series” AND “homeopathy” AND “COVID-19”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22case+series%22+AND+%22homeopathy%22+AND+%22COVID-19%22&sort=date> . Acesso em: 15 maio 2022.
56. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “cross-sectional studies” AND “homeopathy” AND “COVID-19”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%E2%80%9Ccross-sectional+studies%E2%80%9D+AND+%E2%80%9Chomeopathy%E2%80%9D+AND+%E2%80%9CCOVID-19%E2%80%9D&sort=date> . Acesso em: 15 maio 2022.
57. Jethani B, Gupta M, Wadhvani P, et al. Clinical Characteristics and Remedy Profiles of Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. Homeopathy 2021; 110(2): 86-93. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718584>
58. MEDLINE (Via PubMed). Search (Descriptors): “randomized controlled trials” AND “homeopathy” AND “COVID-19”. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%E2%80%9Crandomized+controlled+trials%E2%80%9D+AND+%E2%80%9Chomeopathy%E2%80%9D+AND+%E2%80%9CCOVID-19%E2%80%9D.&sort=date> . Acesso em: 15 maio 2022.