

Pesquisa clínica em homeopatia: evidências, limitações e projetos

Clinic research in homeopathy: evidences, limitations and projects

La investigación clínica en la homeopatía: las evidencias, limitaciones y proyectos

Marcus Zulian Teixeira¹

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

¹ Doutorando do Departamento de Clínica Médica da FMUSP e Coordenador da Disciplina "Fundamentos da Homeopatia" (MCM0773) da FMUSP

Resumo

Objetivos: revisar as evidências científicas da eficácia clínica da homeopatia e discutir as premissas necessárias para a elaboração de ensaios clínicos randomizados que satisfaçam a epidemiologia clínica homeopática. **Fontes pesquisadas:** foram selecionados artigos originais, revisões sistemáticas e metanálises nas bases de dados MEDLINE e LILACS, com as palavras-chave: homeopatia (*homeopathy*) e ensaio clínico controlado aleatório (*randomized controlled trial*). **Síntese dos dados:** apesar de existirem na literatura, metanálises de ensaios clínicos randomizados que concluem serem os efeitos clínicos da homeopatia superiores ao efeito placebo, com aumento destas evidências científicas em algumas condições específicas, a pesquisa clínica homeopática carece de iniciativas para demonstrar a eficácia do tratamento homeopático de forma generalizada. Em vista dos aspectos peculiares ao modelo homeopático como a individualização do medicamento homeopático perante a totalidade de sintomas característicos da individualidade enferma, tanto a pesquisa quanto a prática clínica diária necessita de um tempo maior de acompanhamento dos pacientes, a fim de que as respostas clínicas tornem-se mais evidentes. Associando esta premissa fundamental a outras particularidades inerentes

ao princípio de tratamento reacional (princípio da similitude curativa), os protocolos de pesquisa clínica em homeopatia apresentam uma episteme própria que deve ser respeitada e seguida, para que possamos avaliar, de fato, a eficácia clínica do tratamento homeopático. **Conclusões:** apesar das dificuldades em adaptar o modelo homeopático ao modelo biomédico, é possível elaborar ensaios clínicos randomizados que visem conciliar ambas racionalidades médicas, exigindo dos participantes isenções de preconceitos, imparcialidade, espírito científico, dedicação e bom-senso, a fim de que os resultados destas pesquisas possam vir a beneficiar o paciente, principal objetivo da prática médica.

Descritores: Homeopatia. Eficácia. Efeito placebo. Métodos epidemiológicos. Ensaio clínico controlado aleatório. Revisão. Metanálise

Abstract

Objectives: to review the scientific evidences of homeopathy clinic effectiveness and discuss the necessary assumptions for the elaboration of randomized clinic trials that fulfill the homeopathic clinic epidemiology. **Data sources:** original articles, systematic reviews and meta-analyses in MEDLINE and LILACS databases were selected, with the key-

words: homeopathy and randomized controlled trial. **Data synthesis:** despite the existence of randomized clinic trials meta-analyzes that support the clinic effects of homeopathy are superior to placebo effects, besides the augmentation of such scientific evidences in some particular conditions, the homeopathic clinic research lacks initiatives to show the effectiveness of the homeopathic treatment in a comprehensive way. Regarding the aspects linked to the homeopathic model, such as the individualization of homeopathic medicine concerning the total characteristic symptoms of the ill individuality, both research and daily clinic practice require a longer time of patient follow-up, so that clinic responses can become more evident. Associating this fundamental premise to other particularities inherent to the reactional treatment principle (curative similitude principle), the clinic research protocols in homeopathy present their own episteme which shall be respected and followed, so that the clinic effectiveness of the homeopathic treatment can be actually evaluated. **Conclusions:** despite the difficulties in adapting the homeopathic model to the biomedical model, it is possible to elaborate randomized clinic trials aiming the conciliation of both medical rationalities, allowing participants with freedom of prejudices, impartiality, scientific spirit, dedication and good sense, so that the results of such researches can benefit the patient, the main purpose of the medical practice.

Keywords: Homeopathy. Efficacy. Placebo effect. Epidemiologic methods. Randomized controlled trial. Review. Meta-analysis.

Resumen

Objetivos: revisar las evidencias científicas de la efectividad clínica de la homeopatía y discutir las premisas necesarias para la elaboración de ensayos clínicos aleatorizados que satisfacen la epidemiología clínica homeópata. **Fuentes de los datos:** fueron seleccionados artículos originales, revisiones sistemáticas y meta-análisis en las bases de datos de MEDLINE y LILACS con las palabras claves: homeopatía (homeopathy) y ensayo clínico controlado aleatório (randomized controlled trial). **Síntesis de los datos:** a pesar de existir en la literatura meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados que concluyen sea los efectos clínicos de la homeopatía superiores al efecto placebo, con el aumento de estas evidencias científicas en algunas condiciones específicas, a la investigación clínica homeópata le faltan las iniciativas para demos-

trar la efectividad del tratamiento homeópata de una manera extendida. En vista de los aspectos peculiares al modelo homeópata como la individualización de la medicina homeópata ante la totalidad de síntomas característicos de la individualidad enferma, tanto la investigación como la práctica clínica diarias necesitan un tiempo más grande de la asistencia de los pacientes, para que las respuestas clínicas se puestas más evidente. Asociando esta premisa fundamental a otras particularidades inherentes al principio de tratamiento reaccional (el principio de la similitud curativa) los protocolos de investigación clínica en homeopatía presentan una episteme propia que debe respetarse y siguiendo, para que nosotros podamos evaluar, de hecho, la efectividad clínica del tratamiento homeópata. **Conclusiones:** a pesar de las dificultades adaptando al modelo homeópata al modelo biomédico, es posible elaborar ensayos clínicos aleatorizados que buscan reconciliarse ambas racionalidades médicas, mientras exigiendo de los participantes la exención de prejuicios, imparcialidad, espíritu científico, dedicación y buen-sentido, para que los resultados de estas investigaciones puedan venir beneficiar al paciente, el objetivo principal de la práctica médica.

Palabras clave: Homeopatía. Eficacia. Efecto placebo. Métodos epidemiológicos. Ensayo clínico controlado aleatório. Revisión. Metaanálisis

Introdução

Na última edição da *Pediatrics (São Paulo)*, publiquei o ensaio “Tratamento homeopático dos distúrbios emocionais e comportamentais da infância e da adolescência”¹, com o objetivo principal de informar os pediatras leitores sobre os pressupostos homeopáticos, exemplificando a aplicação clínica da homeopatia na modulação das características psíquicas em desequilíbrio, aspecto de grande importância na concepção homeopática do processo saúde-doença e nas crescentes perturbações psicossomáticas modernas que acompanham os mais diversos quadros clínicos. Ficou faltando uma ampliação da discussão sobre as evidências e as limitações da pesquisa clínica em homeopatia, tema suscitado pelo Prof. Bernardo Ejzenberg em seu editorial “Homeopatía e as evidências científicas: é o fim da questão?”², que iremos abordar mais detalhadamente nesta revisão.

A título de esclarecimento inicial, gostaria de tecer algumas considerações sobre as colocações citadas no referido Editorial². Primariamente, tor-

na-se imprescindível entender a importância da *individualização medicamentosa* segundo a *totalidade sintomática característica* (e não simplesmente um “sintoma” como foi colocado) na escolha da terapêutica homeopática, premissa indispensável para se atingir a eficácia clínica almejada. Principal obstáculo à padronização e facilitação do tratamento homeopático, este processo de conhecimento e valorização da *síndrome sintomática peculiar ao indivíduo enfermo* apresenta maior complexidade do que os “protocolos terapêuticos modernos”, pois são acrescentadas às variáveis clássicas de escolha do medicamento e sua posologia (tipo e estágio da doença, acometimento sistêmico, resposta inicial à medicação, possíveis reações adversas etc), *inúmeras outras características idiossincrásicas individualizantes* (imaginativas, oníricas, sensitivas, emocionais, intelectivas, volitivas, climáticas, alimentares, de lateralidade, de sono, de transpiração etc.), que dificultam a *seleção imediata do medicamento homeopático individualizado*, único capaz de despertar a verdadeira reação vital curativa.

Tanto na pesquisa quanto na prática clínica diária, esta dinâmica semiológica global e individualizante, que possibilita a confrontação das diversas características peculiares dos pacientes com as manifestações patogenéticas semelhantes despertadas pelas substâncias medicinais em indivíduos sadios, a fim de que se possa selecionar um medicamento homeopático que estimule uma reação homeostática globalizante, necessita de um número variável e contínuo de avaliações, prescrições e ajustes, tornando o tratamento homeopático das doenças crônicas, em geral, uma prática eficaz a médio-longo prazo.

Em relação ao efeito-placebo ou “efeito terapêutico psicológico”, considerado por muitos como a única explicação para a eficácia clínica do tratamento homeopático, em vista do incremento na relação cuidador-paciente que a “medicação diária, repetida, palatável e de longo prazo” promoveria, alguns esclarecimentos devem ser feitos. Ao contrário do dito popular (“em doses homeopáticas”), a *boa prática clínica homeopática* recomenda a aplicação de *doses únicas semanais, mensais ou bimensais* no tratamento das doenças crônicas³, fundamentada no *modus operandi reacional* do princípio da similitude terapêutica e nos princípios bioéticos da *beneficência* e *não maleficência*, a fim de evitar as agravações homeopáticas perturbadoras que o excesso de doses em sua ação primária pode provocar⁴. Vale ressaltar que estes princípios

bioéticos são seguidos desde a fundamentação do modelo homeopático por Samuel Hahnemann em 1796, e não apenas porque estão sendo “cada vez mais valorizados pela população”.

Assim sendo, os medicamentos homeopáticos devem ser administrados *em frequência menor que a maioria dos medicamentos convencionais* e nem sempre em substrato tão “palatável” quanto os excipientes com sabores de frutas dos medicamentos pediátricos. Por exemplo, na administração justificável de doses repetidas no *tratamento das doenças agudas*, recomenda-se a administração de gotas em solução hidroalcoólica (ao invés dos glóbulos de sacarose), de gosto *detestável* pela maioria das crianças, a fim de que se promova a agitação vigorosa entre uma dose e outra, evitando-se as mesmas agravações homeopáticas indesejáveis.

De forma generalizada, entende-se *efeito* ou *resposta placebo* como a melhoria dos sintomas e/ou funções fisiológicas do organismo em resposta a fatores supostamente inespecíficos e aparentemente inertes (sugestão verbal ou visual, comprimidos inertes, injeção de soro fisiológico, cirurgia fictícia etc.), sendo atribuível, comumente, ao simbolismo que o tratamento exerce na expectativa positiva do paciente. *Efeito nocebo* é um fenômeno oposto ao placebo, em que a expectativa negativa pode conduzir ao agravamento de um sintoma ou doença. Exemplos naturais de efeito nocebo são observados no impacto de diagnósticos negativos e no descrédito do paciente pela equipe médica ou por um tipo de tratamento, tendo seus mecanismos neurofisiológicos estudados de forma análoga ao efeito placebo^{5,6}.

Apesar do efeito placebo estar presente em *todos os tipos de intervenção terapêutica para as mais diversas doenças*, a classe médica atribui a sua existência como algo indesejável, empregando-o como instrumento freqüente de crítica aos *tratamentos não-convencionais*, segundo uma conotação pejorativa. Metanálises recentes que avaliaram a *magnitude do efeito placebo (% de melhora)* numa gama de tratamentos convencionais para doenças distintas, analisando ensaios clínicos placebos-controlados (ECC), demonstram a abrangência do fenômeno: *câncer* (37 ECC; 1237 pacientes; 9% na dor; 20% no apetite; 2,4% na diminuição do tumor)⁷, *doença de Crohn* (32 ECC; 1047 pacientes; 19%)⁸, *síndrome do intestino irritável* (45 ECC; 3193 pacientes; 40%)⁹, *colite ulcerativa* (38 ECC; 26,7%)¹⁰, *úlcera duodenal* (79 ECC; 3325 pacientes; 36,2-44,2%)¹¹, *síndrome da fadiga crônica* (29 ECC; 1016 pacien-

tes; 19,6%)¹², *depressão maior* (75 ECC; 29,7%)¹³, *mania* (20 ECC; 31,2%)¹⁴ etc.

Em relação ao “tratamento convencional dos distúrbios comportamentais”, quais as “evidências científicas suficientes” sobre a eficácia clínica dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) no tratamento da depressão maior, após recente metanálise¹⁵ demonstrar que não há diferença significativa de eficácia frente ao placebo nos pacientes com depressão moderada e apenas *uma pequena e insignificante diferença nos pacientes com depressão muito severa*, que apresentam diminuição da resposta placebo? No entanto, quais dos colegas leitores não indicariam ISRS, segundo a medicina baseada em evidências, como tratamento de primeira linha para as depressões moderadas e severas?

Em vista de sua abordagem semiológica e antropológica humanística¹⁶, que se traduz numa relação médico-paciente diferenciada, a homeopatia certamente acrescenta à resposta medicamentosa específica um incremento de aproximadamente 20-30% pelos efeitos inespecíficos que lhe são inerentes (semelhante ao efeito placebo dos tratamentos convencionais anteriormente citados), mas a *resolutividade clínica* que ela pode proporcionar “às infecções recorrentes das vias aéreas superiores, na asma e em outras alergias” com o tratamento a médio-longo prazo, reiterada pelos médicos observadores mais céticos, supera em muito esta porcentagem.

Assim como determinados fatores inespecíficos (“desencanto pela alopatia”, “ausência de efeitos adversos”, “concepção holística do tratamento” etc.) contribuem à formação de expectativas positivas nos pacientes pelo tratamento homeopático (*efeito placebo*), outros aspectos inespecíficos (“marginalização da especialidade pelo estafe acadêmico”, “descrédito pela homeopatia comumente propagado pela mídia e pelos colegas de profissão”, “tratamento demorado”, “necessidade da mudança de hábitos arraigados” etc.) contribuem à formação de expectativas negativas nos mesmos pacientes que buscam o tratamento homeopático (*efeito nocebo*), sendo difícil estipular qual dos conjuntos é imperativo na resposta à terapêutica homeopática.

Nesta revisão, iremos discorrer sobre as evidências científicas da eficácia clínica da homeopatia e discutir a complexidade necessária à elaboração de ensaios clínicos randomizados que satisfaçam a epidemiologia clínica homeopática, a fim de que estes estudos apresentem validade externa.

Panorama da pesquisa clínica em homeopatia

Em vista destes aspectos singulares do modelo homeopático, que fazem da homeopatia uma prática terapêutica humanística e individualizante por excelência, pode-se vislumbrar os limites e as dificuldades encontradas na elaboração de desenhos de estudos clínicos e laboratoriais que contemplem as premissas da metodologia científica clássica^{17,18}.

Numa primeira metanálise publicada em 1991 no *British Medical Journal*, Kleijnen et al.¹⁹ analisaram a qualidade metodológica de 107 ensaios clínicos homeopáticos placebo-controlados, concluindo que apenas 22 estudos (20%) foram considerados de qualidade metodológica satisfatória (escore mínimo de 55/100 pontos). Destes 22 ensaios, 15 (68%) mostraram eficácia clínica do tratamento homeopático frente ao placebo. Em vista destes resultados, os autores concluíram haver evidência positiva, mas não suficiente para tirarem conclusões definitivas.

Propondo-se a responderem à pergunta “are the clinical effects of homeopathy placebo effects?”, Linde et al.²⁰ publicaram em 1997 no *The Lancet* uma metanálise com 89 ensaios clínicos homeopáticos placebo-controlados, concluindo que *os resultados observados no tratamento homeopático não eram efeitos-placebo (resultados 2,45 vezes superior da homeopatia frente ao placebo)*. Devido à quantidade insuficiente de ensaios clínicos de uma mesma entidade nosológica, para que metanálises específicas fossem realizadas, os autores agruparam todos os tipos de trabalhos homeopáticos na sua revisão, sendo criticados por terem adotado esta metodologia.

Conforme discutidas anteriormente, premissas básicas devem ser seguidas para que atinjamos os resultados desejados no tratamento homeopático, estando na *individualização do medicamento* segundo a *totalidade de sintomas característicos do paciente* uma condição *sine qua non* ao desenho de estudos epistemologicamente corretos. Desta forma, para uma mesma doença, cada indivíduo enfermo pode receber medicamentos homeopáticos distintos, *não existindo medicamentos particulares para condições clínicas específicas*^{21,22}.

Diversos ensaios clínicos que desrespeitaram a *individualização do tratamento homeopático*, administrando o mesmo medicamento para diversos indivíduos portadores de uma mesma doença, não mostraram resultados significativos (exemplificado no emprego indiscriminado da *Arnica Montana* para processos inflamatórios)²³, ferindo a racio-

nalidade científica do modelo homeopático. Buscando avaliar a eficácia da homeopatia em estudos que priorizaram a individualização do tratamento como “padrão ouro” ou “estado-da-arte” da epidemiologia clínica homeopática, uma metanálise foi realizada com 32 ensaios clínicos placebos-controlados, de qualidades metodológicas variáveis, sugerindo que o tratamento homeopático individualizado é mais efetivo que o placebo²⁴.

Revisando os ensaios clínicos controlados homeopáticos, Jonas et al.²⁵ descreveram que os estudos clínicos e laboratoriais homeopáticos demonstram resultados que contestam a racionalidade contemporânea da medicina. Destacaram as três metanálises gerais citadas anteriormente^{19,20,24} como as que utilizaram métodos de avaliação condizentes com a homeopatia, reportando efeitos superiores do tratamento homeopático frente ao placebo. Descartando as metanálises com metodologia questionável ou que menosprezaram as peculiaridades intrínsecas ao modelo^{26,27}, realçaram as evidências científicas das metanálises que evidenciaram a eficácia do tratamento homeopático na influenza²⁸, nas alergias^{29,30} e na diarreia infantil³¹, não encontrando respostas satisfatórias nas revisões sistemáticas que avaliaram a resposta homeopática frente à profilaxia da enxaqueca³² e da influenza²⁸. Discorrendo sobre a falta de evidências conclusivas para avaliar o tratamento homeopático em outras condições clínicas, defendem que a homeopatia merece “uma oportunidade isenta de preconceitos para demonstrar o seu valor, utilizando princípios baseados em evidências”.

Ensaio clínicos placebos-controlados isolados evidenciaram a eficácia do tratamento homeopático individualizado na enxaqueca³³, na fibromialgia³⁴, no transtorno do déficit de atenção e hiperatividade^{35,36}, e na prevenção das infecções do trato respiratório superior³⁷.

Como proposta terapêutica individualizada e globalizante, além do incremento terapêutico, a homeopatia pode acrescentar eficiência e segurança à medicina convencional, com baixos custos e efeitos colaterais mínimos³⁸⁻⁴¹.

Vale ressaltar que a semiologia homeopática clássica busca diagnosticar as diversas suscetibilidades do enfermo com o objetivo principal de evidenciar sintomas característicos que contribuam à seleção do medicamento homeopático individualizado. No entanto, permitindo ao paciente expor suas idiosincrasias de forma detalhada, mobiliza aspectos interiores inespecíficos

que, por si sós, podem trazer alívio para muitas manifestações sintomáticas leves. Como citado anteriormente, o incremento de melhora deste *efeito placebo* pode dificultar a observação do efeito específico do medicamento homeopático no curto prazo, favorecendo o incremento de resultados falso-positivos de acordo as características influenciáveis da amostra e se o tempo de tratamento não for suficiente para que a reação homeopática seja despertada em sua plenitude.

Os desenhos de ensaios clínicos placebos-controlados convencionais encontram nestas particularidades obstáculos suficientes para evidenciar a eficácia generalizada do tratamento homeopático frente ao placebo^{42,43}, exigindo a incorporação de *critérios epidemiológicos* condizentes com os aspectos epistemológicos do modelo em questão.

Importância da individualização terapêutica na eficácia clínica homeopática

Como vimos reiterando insistentemente, a eficácia e a efetividade do tratamento homeopático está diretamente relacionada ao grau de similaridade entre a totalidade dos sintomas característicos do paciente e os sintomas despertados pelos medicamentos nas experimentações patogênicas. Em vista da terapêutica homeopática, empregar *substâncias simples ultradiluídas* com potência de ação infinitesimal, ao contrário das doses ponderais com elevado poder patogênico e efeitos colaterais da terapêutica convencional, os sintomas do *medicamento único* corretamente selecionado devem apresentar alto grau de semelhança com as características mais peculiares e idiossincrásicas do paciente, a fim de que o *sutil efeito primário do medicamento dinamizado* consiga entrar em ressonância com o desequilíbrio vital e despertar uma reação homeostática através do princípio da similitude terapêutica³.

Por estes e outros aspectos que Hahnemann e todos os seus seguidores enfatizaram a *individualização medicamentosa* e o *emprego de substâncias únicas e simples (medicamento único e individualizado)* na prática clínica homeopática, aplicando o princípio da similitude entre a totalidade de sintomas característicos do binômio doente-doença e as manifestações patogênicas das substâncias únicas e simples experimentadas em indivíduos humanos, criticando o emprego de meios compostos (*complexos homeopáticos*) sem experimentação patogênica prévia:

“Em nenhum caso de tratamento é necessário e, por conseguinte, não é admissível administrar a um doente mais do que uma única e simples substância medicamentosa de cada vez. É inconcebível que possa existir a menor dúvida acerca do que está mais de acordo com a natureza e é mais racional: prescrever uma única substância medicamentosa simples e bem conhecida num caso de doença ou misturar várias diferentes. Na única, verdadeira, simples e natural arte de curar, a homeopatia, não é absolutamente permitido dar ao doente duas substâncias medicamentosas diferentes de uma só vez”. (*Organon*, § 273)⁴⁴.

Estas premissas epistemológicas do modelo homeopático foram desrespeitadas na recente metanálise publicada no *The Lancet*⁴⁵, citada no “Editorial” do Prof. Bernardo Ejzenberg² como fonte de evidência científica suficiente para descaracterizar a eficácia clínica do tratamento homeopático. Vejamos como o desconhecimento e o desrespeito aos pressupostos homeopáticos podem gerar erros sistemáticos que induzem a conclusões enganosas⁴⁶.

Alegando o intuito explícito de estudar a relação dos efeitos clínicos do tratamento homeopático com o efeito placebo, Shang et al.⁴⁵ desenvolveram um estudo comparativo entre ensaios clínicos homeopáticos e alopatícos placebos-controlados. Pareando 110 ensaios homeopáticos com 110 ensaios alopatícos segundo as mesmas doenças e os mesmos tipos de resultados (efeitos específicos), os autores classificaram os estudos segundo *critérios de qualidade metodológica clássicos* (número de participantes envolvidos, método de randomização, aplicação do método duplo-cego, tipo de publicação, cálculo do *Odds ratio* etc.), utilizando a meta-regressão como método de análise estatística, avaliando como os vícios ou vieses na condução e na descrição dos estudos poderiam interferir na interpretação final dos resultados.

Numa primeira análise geral de todos os ensaios clínicos levantados (alopatícos e homeopáticos), a maioria de baixa qualidade metodológica segundo os critérios clássicos anteriormente citados, os autores observaram que tanto a homeopatia quanto a alopatia mostraram-se efetiva (semelhante aos resultados da metanálise publicada no *The Lancet* em 1997 e citada anteriormente)²⁰. Entretanto, quando os erros sistemáticos foram valorizados, selecionando para análise apenas os estudos com *alta qualidade metodológica segundo o critério específico “número de participantes envolvidos”* (8 ensaios clí-

nicos homeopáticos versus 6 ensaios clínicos convencionais), os resultados mostraram fraca evidência para um efeito específico dos medicamentos homeopáticos (OR 0,88; 95% CI 0,65-1,19) e forte evidência para efeitos específicos de intervenções convencionais (OR 0,58; 95% CI 0,39-0,85). Partindo da premissa que os efeitos específicos das ultradiluições homeopáticas são “implausíveis”, pela dificuldade de explicá-los segundo os parâmetros da pesquisa farmacológica dose-dependente, os autores concluíram que os efeitos clínicos da homeopatia eram efeitos placebo.

Como rege a epidemiologia clínica, em estudos que visem comparar a eficácia de racionalidades médicas distintas como a homeopatia e a alopatia, os critérios de qualidade metodológicos específicos a cada modelo devem constar como premissas fundamentais na descrição e na condução dos mesmos, a fim de que se reproduza a realidade clínica na pesquisa (efetividade ou validade externa). Desta forma, os ensaios clínicos homeopáticos deveriam priorizar como critérios de alta qualidade metodológica as seguintes premissas: individualização na escolha do medicamento, das doses e das potências homeopáticas; período de estudo suficiente para ajustar o medicamento à complexidade da individualidade enferma; avaliação da resposta global e dinâmica ao tratamento com a aplicação de instrumentos específicos (questionários de qualidade de vida) etc.

Na metanálise citada, estes critérios homeopáticos de alta qualidade metodológica não foram valorizados, pois apenas 16% dos ensaios clínicos homeopáticos selecionados inicialmente (e nenhum dos oito estudos de melhor qualidade metodológica clássica incluídos na segunda análise) respeitavam a individualização na escolha do medicamento, principal premissa do modelo, constituindo um viés ou erro sistemático de grande magnitude à epidemiologia clínica homeopática. A grande maioria dos ensaios clínicos homeopáticos selecionados apresentava desenhos impróprios à clínica da individualidade, empregando um mesmo medicamento (44%) ou uma mesma mistura de medicamentos (32%) para uma queixa clínica comum a todos os pacientes.

Buscando descaracterizar a premissa da individualização do medicamento homeopático (que requer estudos clínicos com longo tempo de acompanhamento dos pacientes), *estado-da-arte* da epidemiologia clínica homeopática, os autores da metanálise admitiram que “addressed these points

in additional analyses but found no strong evidence in support of these hypotheses”: “found no strong evidence” é diferente de “there was weak evidence” citada na conclusão final do estudo. Da mesma forma, “falta de evidência de eficácia clínica” é diferente de “falta de eficácia clínica”, pois as “evidências” se relacionam aos parâmetros de avaliação estipulados no modelo de estudo proposto.

Segundo as premissas apresentadas, ficou evidente que tanto esta metanálise⁴⁵ enviesada quanto o editorial⁴⁷ (“The end of homoeopathy”) e outras duas matérias críticas^{48,49} publicadas na mesma edição do *The Lancet* apresentavam o intuito implícito de desacreditar a homeopatia perante a classe científica.

Com este exemplo, frisamos a importância que deve ser dispensada ao desenho dos protocolos clínicos homeopáticos, a fim de que satisfaçam a racionalidade científica do modelo e possam ser avaliadas as verdadeiras possibilidades e limitações de sua aplicação no tratamento das diversas enfermidades humanas.

Proposta de protocolo para pesquisa clínica em homeopatia

Com o intuito de demonstrar as dificuldades metodológicas encontradas e aprimorar o desenho dos ensaios clínicos homeopáticos controlados elaborados nas últimas décadas, vimos propondo nos últimos anos^{50,51} uma conciliação entre as premissas epistemológicas do modelo científico convencional (epidemiologia clínica) e as premissas epistemológicas do modelo científico homeopático (epidemiologia clínica homeopática), buscando suplantando a cristalização dogmática, estimular a criatividade e ampliar os horizontes de ambas racionalidades científicas.

Premissas epistemológicas do modelo científico convencional

Como citado anteriormente, a primeira avaliação da qualidade metodológica e científica dos ensaios clínicos homeopáticos placebos-controlados¹⁹ foi realizada no início da década de 1990, evidenciando falhas metodológicas fundamentais que inviabilizavam a maioria dos estudos perante as premissas da epidemiologia clínica. De um total de 107 estudos analisados, apenas 22 (20,6%) mostraram qualidade científica satisfatória, superando o escore de 55/100 pontos. Nesta metanálise, os

ensaios clínicos homeopáticos foram analisados segundo sete critérios fundamentais, sinalizando para as falhas existentes e as premissas que deveriam ser incorporadas em estudos futuros:

- 1) descrição adequada das características dos pacientes (sintomas homeopáticos utilizados corretamente descritos): 10 pontos;
- 2) número de pacientes envolvidos no estudo: 25-49 pacientes = 10 pontos; 50-99 pacientes = 20 pontos; >100 pacientes = 30 pontos;
- 3) ensaio duplo-cego (medicamento ativo sendo confrontado com placebo, sem conhecimento dos participantes do estudo): corretamente descrito e executado = 20 pontos; apenas mencionado = 10 pontos;
- 4) randomização (distribuição aleatória dos pacientes nos grupos ativo e placebo): corretamente descrita e executada = 20 pontos; incorretamente descrita ou executada = 10 pontos;
- 5) conduta medicamentosa corretamente descrita (administração e preparo dos medicamentos) = 5 pontos;
- 6) avaliação dos resultados: efeito significativo e corretamente descrito = 10 pontos;
- 7) apresentação dos resultados corretamente descrita = 5 pontos.

Numa segunda metanálise²⁰, 89 ensaios clínicos foram selecionados dentre 119 levantados, por preencherem quatro premissas básicas de qualidade metodológica:

- 1) randomização corretamente descrita e executada;
- 2) alocação e mascaramento dos grupos ativo e placebo corretamente descrito e executado;
- 3) relatório escrito, publicado ou não;
- 4) apresentação dos resultados corretamente descrita, a fim de se avaliar a eficácia do tratamento homeopático frente ao placebo.

Deste modo, segundo o ponto de vista metodológico da pesquisa clássica, os ensaios clínicos homeopáticos deveriam seguir alguns critérios mínimos para serem aceitos pela racionalidade científica contemporânea:

- 1) ensaio duplo-cego, randomizado, placebo-controlado corretamente descrito e executado;
- 2) número de indivíduos superior a 50, divididos em dois grupos, placebo e ativo;

- 3) descrição adequada das características dos pacientes, possibilitando relacionar os sintomas homeopáticos escolhidos com o medicamento administrado;
- 4) qualquer mudança na medicação deve ser justificada, segundo uma corrente terapêutica específica;
- 5) os efeitos observados devem estar claramente descritos no estudo, permitindo que os resultados sejam analisados corretamente.

Premissas epistemológicas do modelo científico homeopático

Ao contrário do que muitos homeopatas afirmam, a possibilidade de adaptação dos protocolos de pesquisa clínica convencional ao modelo homeopático é viável, desde que sejam respeitados os pressupostos do princípio da similitude curativa quando empregamos doses infinitesimais de substâncias medicinais.

Individualização do tratamento homeopático

Independente do diagnóstico clínico, a homeopatia utiliza as premissas da *totalidade sintomática característica* e da *individualização medicamentosa* na escolha da sua conduta terapêutica. Assim sendo, indivíduos que apresentem uma mesma enfermidade, via de regra, poderão receber medicamentos homeopáticos distintos, conforme o conjunto de suas manifestações peculiares (sintomas mentais, gerais e particulares). Fundamentados numa concepção comum e imprescindível de *totalidade sintomática característica*, os vários autores descrevem suas técnicas de valorização e hierarquização dos sinais e sintomas observados, priorizando os aspectos mentais (imaginativos, sensitivos, oníricos, emocionais, intelectivos etc.), gerais (climáticos, alimentares, temperatura corporal, transpiração, sono etc.) ou particulares (sinais e sintomas dos diversos sistemas orgânicos).

Apesar das diversas correntes terapêuticas homeopáticas privilegiarem uma ou outra categoria de manifestação sintomática, a noção de *terapêutica individualizada e única*, direcionada pelo conjunto de sintomas característicos da individualidade enferma, não pode estar ausente de qualquer tratamento ou ensaio clínico homeopático, que deve propiciar, de forma imperiosa e concomitante, melhoras psíquicas, gerais e particulares aos pacientes.

Esta noção de *individualização do tratamento homeopático*, aplicando medicamentos únicos distintos aos diversos pacientes, esbarra no método clássico de avaliação metodológica da eficácia dos fármacos modernos, que empregam uma mesma intervenção terapêutica para pacientes portadores da mesma patologia, buscando evidenciar a eficácia clínica frente à intervenção placebo. Dentro da dinâmica individualizadora das práticas holísticas, estaremos avaliando a melhora clínica de *uma mesma abordagem terapêutica* (segundo condutas padronizadas e devidamente especificadas para efeitos de comparação ou reprodutibilidade posterior) perante uma abordagem placebo. Desta forma, chegamos a um denominador epistemológico comum para ambas metodologias científicas, podendo-se avaliar o *tratamento homeopático individualizado* dentro dos parâmetros científicos vigentes.

Esta dificuldade de adaptação da terapêutica homeopática individualizante frente à terapêutica comum empregada nos ensaios clínicos convencionais levou à realização de diversos ensaios clínicos homeopáticos que *não valorizaram a totalidade sintomática característica dos enfermos*, não evidenciando melhora significativa perante o placebo⁵²⁻⁵⁴, ao contrário dos estudos citados anteriormente que priorizaram a *individualização terapêutica*.

Na tentativa de encontrar um denominador comum entre a individualização e a não-individualização do tratamento homeopático, Bignamini et al.⁵³ selecionaram numa grande população de pacientes com uma mesma doença (hipertensão arterial), aqueles indivíduos que apresentavam sintomas característicos do medicamento que se desejava avaliar (*Baryta carbonica*), os quais foram randomizados posteriormente nos grupos ativo e placebo. Pacientes que foram alocados no grupo ativo apresentaram resultados significativamente superiores aos do grupo placebo.

Alguns ensaios realizados sem a individualização do medicamento perante o binômio doente-doença apresentaram resultados significativos frente ao placebo, estando geralmente relacionados a transtornos secundários a traumas diversos (íleo, hematoma e dor pós-operatórios)⁵⁵⁻⁵⁷, caracterizados como intercorrências passageiras sem a gravidade de doenças crônicas instaladas, ou seja, sem a *profundidade miasmática* da concepção prognóstica homeopática.

Dentro da *similitude etiológica*, bastante utilizada por algumas correntes homeopáticas seculares nos

tratamentos isoterápicos (imunoterapia homeopática) das doenças alérgicas, que empregam o mesmo princípio da identidade curativa (*aequalia aequalibus curentur*) incorporado pela imunoterapia clássica moderna, os ensaios clínicos que utilizaram preparados homeopáticos com os *antígenos individualizados para cada paciente* (selecionados atualmente através dos mesmos aspectos individualizantes da imunoterapia convencional - história clínica, antecedentes alérgicos, aspectos ambientais, IgE específica etc.) também mostraram diferenças significativas entre os grupos ativo e placebo⁵⁸⁻⁶⁰.

Descrição do método de seleção dos sintomas homeopáticos

A escolha dos medicamentos homeopáticos individualizados (conforme a totalidade sintomática característica) deverá ser padronizada segundo uma determinada técnica de valorização (hierarquização) e repertorização dos sintomas (mentais, gerais e particulares), dentre as diversas abordagens terapêuticas homeopáticas existentes, a fim de se uniformizar o ensaio clínico num dos aspectos mais subjetivos e difíceis de se reproduzir. Dentro desta postura objetiva de análise e conduta, seria favorável que o mesmo pesquisador realizasse a anamnese homeopática (coleta dos sintomas característicos) e a escolha do medicamento individualizado (hierarquização e repertorização dos sintomas) para todos os pacientes do ensaio, ou para um grupo representativo dos mesmos.

Na realidade, em cada ensaio clínico homeopático individualizado estaremos avaliando a eficácia de determinada abordagem terapêutica homeopática, que deve ser estipulada segundo condutas semiológicas e terapêuticas devidamente padronizadas, a fim de que possam ser reproduzidas.

Abordagens terapêuticas homeopáticas

Na escolha do medicamento homeopático individualizado, podemos simplificar as abordagens terapêuticas existentes segundo duas formas de valorização e repertorização dos sintomas característicos e peculiares:

a) *medicamento único constitucional (crônico ou miasmático)*, selecionado segundo a hierarquização e a repertorização dos sintomas mentais, gerais e particulares característicos da indivi-

dualidade enferma (*totalidade sintomática característica crônica ou miasmática*);

b) *medicamento único local (agudo ou sintomático)*, escolhido segundo a hierarquização e repertorização dos sintomas particulares, gerais e mentais característicos do quadro agudo (*totalidade sintomática característica aguda ou objetiva*), dando-se ênfase à *modalização dos sintomas sindrômicos*, desde que seja possível transformar sintomas particulares comuns em sintomas característicos.

Na concepção homeopática geral, aceita-se que a prescrição de um *medicamento constitucional ou crônico*, selecionado segundo a repertorização da *totalidade sintomática característica crônica*, deverá atingir a suscetibilidade mórbida crônica individual, com resultados mais profundos e duradouros nas doenças crônicas, após um tempo de tratamento mais prolongado. Com os *medicamentos locais ou agudos*, selecionados segundo a *totalidade sintomática característica objetiva* ou *do quadro agudo*, teremos ação mais imediata nas queixas clínicas agudas, geralmente com resultados mais superficiais e menos duradouros nas doenças crônicas.

Doses e potências homeopáticas

Buscando uma uniformização de critérios³, apoiados na observação clínica consensual de que o medicamento homeopático único corretamente individualizado sempre desperta algum tipo de resposta, propomos a *prescrição inicial do medicamento único constitucional (crônico ou miasmático)* na potência 30cH (10^{-60} mol), em doses únicas (3-5 glóbulos ou gotas sublinguais) bimensais, mensais, ou semanais, segundo o tipo de patologia analisada e a suscetibilidade do enfermo.

Para o *medicamento único local (agudo ou sintomático)*, propomos a prescrição inicial do mesmo na potência 6cH (10^{-12} mol), em doses repetidas (3-5 glóbulos ou gotas sublinguais, 3 vezes ao dia), durante as crises agudas; a forma líquida (solução hidroalcoólica) é a mais apropriada, por permitir variações mínimas na potência medicamentosa entre as ingestas (através de agitações vigorosas ou sucussões), minimizando as possíveis agravações homeopáticas (piora inicial dos sintomas após a administração excessiva das doses)⁴. Estes esquemas poderão ser alterados ao longo do tratamento, conforme as respostas individuais dos pacientes, devendo ser avaliados a cada retorno mensal ou bimensal.

Tempo de consulta e duração do tratamento homeopático

Como prerrogativa essencial, o tempo de consulta deve seguir o padrão ao qual o pesquisador está acostumado, segundo a abordagem semiológico-terapêutica que propõe aplicar.

Quanto à duração do tratamento, supomos que o tempo mínimo para a avaliação de um ensaio clínico homeopático individualizado em qualquer tipo de doença crônica deva se situar em torno de 6-12 meses, com avaliações mensais da evolução clínica e ajustes na prescrição. Além da necessidade de um tempo maior de acompanhamento para se atingir a *individualização do medicamento homeopático* segundo a *totalidade sintomática característica do enfermo*, a duração do tratamento homeopático também deverá ser proporcional ao grau de cronicidade da doença e à magnitude dos desequilíbrios homeostáticos instalados na fisiologia humana.

Ao contrário dos tratamentos supressivos convencionais em que se observa o retorno dos sintomas de uma doença crônica após a suspensão da medicação enantiopática, muitas vezes em intensidade superior aos níveis iniciais (efeito rebote ou reação paradoxal do organismo descritos no ensaio¹), a recente imunoterapia sublingual tem-se mostrado como um tratamento seguro para as alergias respiratórias (rinite e asma), com mudanças efetivas no curso natural destas doenças, e apresentando resposta significativa frente ao placebo após um período mínimo de 12 meses de tratamento⁶¹⁻⁶³.

Pelas analogias existentes entre os pressupostos terapêuticos da imunoterapia sublingual e da *homeopatia individualizada* (*princípios da identidade ou semelhança curativa* despertados por *doses repetidas mínimas ou infinitesimais* de substâncias escolhidas segundo aspectos idiossincrásicos de cada paciente), podemos inferir que os parâmetros de eficácia e de efetividade (tempo de tratamento, magnitude e duração da resposta) de ambas terapêuticas devam se aproximar. Dentro deste raciocínio lógico, situamos em torno de 12 meses a duração mínima do *tratamento homeopático individualizado* para as alergias respiratórias, a fim de que possamos evidenciar uma diferença estatística na resposta perante o placebo.

Para minimizar os abandonos inerentes aos estudos placebos-controlados com duração prolongada, o desenho de ensaio clínico imunoterápico

misto citado por Bufe et al.⁶⁴, que associa um estudo placebo-controlado inicial ao seguimento posterior num estudo de coorte prospectivo, mostra-se como uma alternativa viável a ser incorporada nos desenhos de estudos clínicos homeopáticos.

Toda conduta terapêutica homeopática deverá ser avaliada regularmente, com a possibilidade de alteração mensal ou bimensal dos medicamentos, das doses e/ou das potências, ajustando-se gradativamente as diversas hipóteses medicamentosas à individualidade enferma, viabilizando a aproximação da similitude ideal no menor período de tratamento.

Eventos adversos do tratamento homeopático

Em vista de seu mecanismo de ação reacional, poderemos observar como eventos adversos do tratamento homeopático, a piora inicial dos sintomas da enfermidade (*agravação primária ou homeopática propriamente dita*), o surgimento posterior de sintomas acessórios nos órgãos e sistemas afetados (*agravação secundária ou de cura*), o *retorno de sintomas antigos* e o *surgimento de sintomas novos*. Todos estes eventos deverão ser anotados pelos pacientes num diário e relatados ao investigador nos retornos mensais, situando o paciente nas *observações prognósticas homeopáticas* e orientando o médico na conduta a seguir⁴.

Como principal evento adverso, o surgimento da *agravação homeopática propriamente dita*, fruto da administração inadequada das doses ou das potências dos medicamentos homeopáticos, produzindo um efeito primário muito forte, indicará ao médico homeopata sua conduta frente à posologia empregada. Tanto o *retorno de sintomas antigos* quanto a *agravação de cura* indicarão um bom prognóstico, trazendo ao investigador a certeza de que uma melhora evidente ocorrerá. No caso de *sintomas novos* importantes e incomodativos, evidenciando uma evolução indesejada, o medicamento deverá ser suspenso e antidotado com outro que englobe também estes novos sintomas, buscando, prioritariamente, uma melhora global do indivíduo (psíquica, geral e particular).

Avaliação dos resultados do tratamento homeopático

Como citamos anteriormente, a relação médico-paciente diferenciada do modelo homeopático, que visa captar a totalidade de sintomas característicos do indivíduo enfermo, pode trazer um incremento de melhora clínica inicial devido a efeitos

subjetivos e inespecíficos (*efeito placebo-consulta*), distintos dos efeitos objetivos e específicos do medicamento homeopático (*princípio da similitude curativa*). Em muitos *ensaios clínicos homeopáticos individualizados*, a ausência de diferenças estatísticas significativas na comparação entre os grupos placebo e ativo pode ser causada por esta melhora subjetiva (*falsos-positivos*), quando empregamos períodos de observação e tratamento curtos (como no estudo⁶⁵ que avaliou o tratamento homeopático na ansiedade citado no Editorial²).

Além do aumento na duração do tratamento, a utilização de um período de observação inicial mediano (*wash-out* de 1-2 meses), após a anamnese homeopática e antes da administração da terapêutica, permitirá a avaliação da ocorrência de melhora clínica imputada a alguns dos fatores inespecíficos da abordagem semiológica homeopática (regressão à média, efeito *hawthorne*, expectativa pelo tratamento, relação médico-paciente etc.). Desde que tenhamos exames complementares com grande especificidade às alterações clínicas de determinada enfermidade, estes métodos objetivos de análise deverão ser incorporados ao protocolo.

A evolução da *dinâmica global (miasmática) do paciente*, valorizada no modelo homeopático segundo os aspectos psíquicos, emocionais, sociais, ambientais e espirituais do indivíduo enfermo, pode ser avaliada quantitativamente através de *questionários de qualidade de vida*, aplicados em todas as fases do estudo⁶⁶. Dentre os inúmeros instrumentos de avaliação da qualidade de vida existentes, resta-nos escolher um que melhor se adapte à enfermidade estudada e à dimensão globalizante valorizada na evolução do tratamento homeopático.

Utilização concomitante de drogas convencionais

Segundo a *Declaração de Helsinque*, dependendo da gravidade da enfermidade analisada e do tempo de duração do estudo, nenhum ensaio clínico placebo-controlado será aprovado pelas Comissões de Ética em Pesquisa se não for incluído um fármaco com atuação comprovada no alívio dos sintomas dos pacientes do grupo placebo ou do grupo ativo sem resposta efetiva ao tratamento proposto. Com estas *drogas de escape*, poderemos prolongar os períodos de duração dos ensaios clínicos homeopáticos (acima de 12 meses), prerrogativa essencial para que tenhamos maiores possibilidades de

selecionar o medicamento individualizado e observar a eficácia e a efetividade verdadeiras do tratamento homeopático.

Na literatura, encontramos a citação da utilização de antihistamínicos como drogas de escape em ensaios clínicos homeopáticos em doenças alérgicas⁵⁸⁻⁶⁰, sem influírem na resposta ao tratamento no curto prazo, empregando-se a frequência de utilização dos mesmos como fator de eficácia do tratamento homeopático frente ao placebo. No entanto, os corticosteróides ou imunossupressores deveriam ser evitados nos protocolos homeopáticos, por contrariarem a terapêutica pela similitude, que se baseia na reação do organismo à enfermidade (reação vital ou homeostática).

Conclusão

Apesar dos avanços da ciência contemporânea terem acrescentado enormes progressos à medicina técnico-científica moderna, o modelo científico cartesiano, no intuito de aprofundar o estudo e o tratamento das partes constituintes do organismo físico de forma compartimentada, desprezou a relação médico-paciente e os aspectos subjetivos da individualidade enferma, tornando a medicina mecanicista, desumanizada e fragmentada na atenção integral ao paciente. Prova deste descompasso do modelo biomédico vigente é o interesse crescente da população e da classe médica em geral por práticas não-convencionais em saúde que valorizam os aspectos humanísticos, em busca de um incremento na relação médico-paciente e de uma terapêutica que se proponha a atuar de forma integrada na complexidade enferma (unidade corpo-mente-espírito), com menos efeitos colaterais aos observados no tratamento alo-enantiopático convencional^{67,68}.

Aos que ainda não se conscientizaram deste movimento mundial crescente e irreversível, vale ressaltar que o *Cecil Medicine*, o mais importante *Tratado de Medicina Interna*, acrescentou em sua última edição⁶⁹ um capítulo sobre “Medicina Alternativa e Complementar”, discorrendo sobre as principais iniciativas existentes.

Apesar das dificuldades na adaptação do modelo homeopático à racionalidade científica moderna, encontramos na literatura metanálises de ensaios clínicos randomizados e placebo-controlados que fundamentam a eficácia clínica do tratamento homeopático perante o placebo.

Para que se possa atingir um grau de evidência desejável, com um incremento na pesquisa clínica

nica em homeopatia, novos estudos e propostas fazem-se necessários, exigindo da academia uma postura imparcial e isenta de preconceitos, permitindo que pesquisadores homeopatas imbuídos do espírito científico tenham oportunidades para discutir, aprimorar e desenvolver seus projetos.

Por outro lado, cabe aos homeopatas, detentores do conhecimento deste importante arsenal terapêutico, participarem mais ativamente na divulgação e na expansão da homeopatia, dedicando-se ao desenvolvimento de propostas nas áreas da assistência, do ensino e da pesquisa universitárias, a fim de que o exemplo e a informação possam dissolver barreiras seculares que afastam colegas da mesma profissão empenhados em diminuir o sofrimento dos mesmos pacientes.

A homeopatia, como proposta terapêutica coadjuvante⁷⁰, pode acrescentar segurança, eficácia, efetividade e eficiência à medicina convencional, contribuindo para minorar as queixas dos indivíduos acometidos por inúmeras doenças agudas e crônicas, como vem fazendo há mais de dois séculos.

Referências

- Teixeira MZ. Tratamento homeopático dos distúrbios emocionais e comportamentais da infância e da adolescência. *Pediatria (São Paulo)* 2008;29:286-96.
- Ejzenberg B. Homeopatia e as evidências científicas: é o fim da questão? *Pediatria (São Paulo)* 2008;29:246-8.
- Teixeira MZ. Estudo sobre doses e potências homeopáticas. *Rev Homeopatia* 1995;60:3-23.
- Teixeira MZ. Agravação e prognóstico em homeopatia: uma sistematização de conceitos. *Rev Homeopatia* 1997;62(1-2):27-68.
- Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005;25:10390-402.
- Benedetti F, Lanotte M, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience* 2007;147:260-71.
- Chvetzoff G, Tannock IF. Placebo effects in oncology. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:19-29.
- Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126:1257-69.
- Patel SM, Stason WB, Legedza A, Ock SM, Kaptchuk TJ, Conboy L, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:332-40.
- Ilnyckyj A, Greenberg H, Bernstein CN. Quantification of the placebo response in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:1854-8.
- de Craen AJ, Kaptchuk TJ, Tijssen JG, Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *J R Soc Med* 1999;92:511-5.
- Cho HJ, Hotopf M, Wessely S. The placebo response in the treatment of chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2005;67:301-13.
- Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287:1840-7.
- Sysko R, Walsh BT. A systematic review of placebo response in studies of bipolar mania. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1213-7.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
- Teixeira MZ. Homeopatia: prática médica humanística. *Rev Assoc Med Bras* 2007;53:547-9.
- Teixeira MZ. Panorama da pesquisa em homeopatia: iniciativas, dificuldades e propostas. *Diagn Tratamento* 2004;9:98-104.
- Teixeira MZ. Homeopatia: ciência, filosofia e arte de curar. *Rev Med (São Paulo)* 2006;85:30-43.
- Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991;302:316-23.
- Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834-43.
- Kleijnen J. What research is needed to show the effectiveness of homeopathy? *Br Homeopath J* 2000;89(Suppl 1):S1-2.
- Oberbaum M, Vithoulkas G, Van Haselen R. Clinical trials of classical homeopathy: reflections on appropriate research designs. *J Altern Complement Med* 2003;9:105-11.
- Ernst E, Pittler MH. Efficacy of homeopathic arnica: a systematic review of placebo-controlled clinical trials. *Arch Surg* 1998;133:1187-90.

24. Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J Altern Complement Med* 1998;4:371-88.
25. Jonas WB, Kaptchuk TJ, Linde K. A critical overview of homeopathy. *Ann Intern Med* 2003;138:393-9.
26. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:27-33.
27. Egger M, Juni P, Holenstein F, Sterne JA. Are the clinical effects of homeopathy bias effects? Bristol, United Kingdom: Department of Social Medicine, University of Bristol; 2001.
28. Vickers AJ, Smith C. Homeopathic Oscillocoquinum for preventing and treating influenza-like syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001957.
29. Wiesenauer M, Lütke R. A meta-analysis of the homeopathic treatment of pollinosis with *Galphimia glauca*. *Forsch Komplementärmed* 1996;3:230-6.
30. Taylor MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, McSharry C, Aitchison TC. Randomised controlled trial of homeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series. *BMJ* 2000;321:471-6.
31. Jacobs J, Jonas WB, Jiménez-Pérez M, Crothers D. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:229-34.
32. Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:353-7.
33. Straumshein P, Borchgrevink C, Mowinckel P, Kierulf H, Hafslund O. Homeopathic treatment of migraine: a double blind, placebo controlled trial of 68 patients. *Br Homeopath J* 2000;89:4-7.
34. Bell IR, Lewis DA 2nd, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Walsh BT, et al. Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:577-82.
35. Frei H, Everts R, von Ammon K, Kaufmann F, Walther D, Hsu-Schmitz SF, et al. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr* 2005;164:758-67.
36. Frei H, Everts R, von Ammon K, Kaufmann F, Walther D, Schmitz SF, et al. Randomised controlled trials of homeopathy in hyperactive children: treatment procedure leads to an unconventional study design. Experience with open-label homeopathic treatment preceding the Swiss ADHD placebo controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Homeopathy* 2007;96:35-41.
37. Steinsbekk A, Fonnebo V, Lewith G, Bentzen N. Homeopathic care for the prevention of upper respiratory tract infections in children: a pragmatic, randomised, controlled trial comparing individualised homeopathic care and waiting-list controls. *Complement Ther Med* 2005;13:231-8.
38. van Haselen R. The economic evaluation of complementary medicine: a staged approach at the Royal London Homeopathic Hospital. *Br Homeopath J* 2000;89(Suppl1):S23-6.
39. Trichard M, Lamure E, Chaufferin G. Study of the practice of homeopathic general practitioners in France. *Homeopathy* 2003;92:135-9.
40. Jain A. Does homeopathy reduce the cost of conventional drug prescribing? A study of comparative prescribing costs in general practice. *Homeopathy* 2003;92:71-6.
41. Trichard M, Chaufferin G, Nicoloyannis N. Pharmacoeconomic comparison between homeopathic and antibiotic treatment strategies in recurrent acute rhinopharyngitis in children. *Homeopathy* 2005;94:3-9.
42. Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet* 1998;351:1722-5.
43. Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med* 2002;136:817-25.
44. Hahnemann S. *Organon da arte de curar*. 6ed. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.
45. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32.
46. Teixeira MZ. Será mesmo o fim da homeopatia? *Diagn Tratamento* 2006;11:61-3.
47. The end of homeopathy. *Lancet* 2005;366:690.
48. Vandenbroucke JP. Homeopathy and "the growth of truth". *Lancet* 2005;366:691-2.
49. McCarthy M. Critics slam draft WHO report on homeopathy. *Lancet* 2005; 366:705-6.
50. Teixeira MZ. Protocolo para pesquisa clínica em homeopatia: aspectos fundamentais. *Diagn Tratamento* 2001;6:11-8.

51. 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 da Universidade de São Paulo; 2008. No prelo.
52. Shipley M, Berry H, Broster G, Jenkins M, Clover A, Williams I. Controlled trial of homeopathic treatment of osteoarthritis. *Lancet* 1983;1:97-8.
53. Bignamini M, Bertoli A, Consolandi A, Dovera N, Felisi E, Saruggia M, et al. A controlled double-blind clinical study of 15 CH barium carbonate vs placebo in a group of hypertensive inmates of 2 homes for the aged. *Clin Ter* 1987;122:429-36.
54. Labrecque M, Audet D, Latulippe L. Homeopathic treatment of plantar warts. *CMAJ* 1992;146:1749-53.
55. Barnes J, Resch KL, Ernst E. Homeopathy for post-operative ileus? A meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:628-33.
56. Wolf M, Tamaschke C, Mayer W, Heger M. Efficacy of Arnica in varicose vein surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003;10:242-7.
57. Robertson A, Suryanarayanan R, Banerjee A. Homeopathic Arnica montana for post-tonsillectomy analgesia: a randomised placebo control trial. *Homeopathy* 2007;96:17-21.
58. Reilly DT, Taylor MA, Beattie NG, Campbell JH, McSharry C, Aitchison T, et al. Is evidence for homeopathy reproducible? *Lancet* 1994; 344:1601-6.
59. Reilly DT, Taylor MA, McSharry C, Aitchison T. Is homeopathy a placebo response? Controlled trial of homeopathic potency, with pollen in hay fever as model. *Lancet* 1986;2:881-6.
60. Reilly DT, Taylor MA. Potent placebo or potency? A proposed study model with initial findings using homeopathically prepared pollens in hay fever. *Br Homeopathic J* 1985;74:65-75.
61. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
62. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Caqnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-8.
63. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
64. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland LT, et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004;59:498-504.
65. Bonne O, Shemer Y, Goral Y, Katz M, Shalev AY. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of classical homeopathy in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:282-7.
66. Teixeira MZ. Avaliação miasmática na pesquisa clínica homeopática: emprego de questionário de qualidade de vida. *Rev Homeopatia* 2002;67:5-16.
67. Teixeira MZ, Lin CA, Martins MA. O ensino de práticas não-convencionais em saúde nas faculdades de medicina: panorama mundial e perspectivas brasileiras. *Rev Bras Educ Med* 2004;8:51-60.
68. Teixeira MZ, Lin CA, Martins MA. Homeopathy and acupuncture teaching at Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: the undergraduates' attitudes. *Sao Paulo Med J* 2005;123:77-82.
69. Goldman L, Ausiello DA. *Cecil Medicine*. Chapter 36: Complementary and alternative medicine. 23 ed. United States: Elsevier Health Sciences, 2007.
70. Teixeira MZ. Homeopatia: prática médica coadjuvante. *Rev Assoc Med Bras* 2007;53:374-6.

Endereço para correspondência:

Dr. Marcus Zulian Teixeira
 Hospital das Clínicas da FMUSP
 Serviço de Clínica Médica Geral
 Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155
 4º andar, Bloco 6
 Cep: 05403-900
 E-mail: mzulian@usp.br

Enviado para publicação: 10/3/2008
Aceito para publicação: 18/3/2008