

***The Lancet* e o proclamado fim da homeopatia: revisão crítica da publicação de Shang et al (2005) e dos artigos relacionados subsequentes**

José Eizayaga

Resumo

Em agosto de 2005, *The Lancet* publicou uma metanálise comparativa de estudos clínicos homeopáticos e estudos clínicos convencionais que, de acordo com os autores, demonstrava que a homeopatia é placebo. Essa publicação teve grande impacto na mídia e na literatura médica. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma crítica dessa publicação e uma revisão das publicações relacionadas subsequentes. Os resultados mostram que o trabalho de Shang et al apresenta viés grave de seleção, viés de análise e, possivelmente, também viés de análise *post hoc* que invalidam suas conclusões. O pano de fundo político pode ter exercido influência substancial nos resultados. Os ensaios clínicos homeopáticos analisados tiveram melhor qualidade metodológica que os convencionais, sendo que a maioria teve resultado terapêutico positivo.

Palavras-chave

Homeopatia; Metanálises; Ensaio clínicos randomizados

***The Lancet* and the announced end of homeopathy: critical review of Shang et al's (2005) study and subsequent related articles**

Abstract

In August 2005, *The Lancet* published a meta-analysis comparing homeopathic and conventional clinical studies that according to its authors showed homeopathy to be a placebo effect. That article exerted strong impact on the overall media and the medical literature. The aim of the present study was to perform a critical appraisal of that meta-analysis, and a review of the subsequent related publications. The results show that the study by Shang et al exhibits severe selection bias, analysis bias, and possibly also *post hoc* analysis bias, which make its conclusions invalid. Political background factors might have exerted substantial influence on the results. The analyzed homeopathic clinical studies exhibited better methodological quality compared to the conventional ones, and most had positive therapeutic results.

Keywords

Homeopathy; Meta-analysis; Randomized clinical studies

Introdução

Em agosto de 2005, *The Lancet* publicou uma metanálise de ensaios clínicos homeopáticos levando à conclusão de que a homeopatia é placebo [1]. A repercussão desse artigo nos últimos anos, tanto na mídia de difusão pública, quanto na literatura médica, tem sido substancial, ao ponto de se transformar no lugar comum de todos os críticos da homeopatia, que consideram suas conclusões uma prova sólida e definitiva da sua “pouco plausível” efetividade clínica. No editorial intitulado “O fim da homeopatia”, *The Lancet* comemora os resultados da pesquisa de Shang et al, apontando que “apesar dos 150 de achados desfavoráveis” e “uma evidência a cada vez mais desbotada”, a homeopatia “com suas diluições absurdas [...] parece ter popularidade crescente”. Afirmando que “tendo acabado a era dos relatórios cheios de vieses e do investimento em pesquisa para perpetuar o debate homeopatia x alopatia”, “os médicos agora devem ser honestos com os seus pacientes acerca da falta de benefícios da homeopatia” [2].

As críticas ao trabalho de Shang et al não demoraram a aparecer, apontando para uma série de vieses nos métodos e conclusões, assim como para outros fatos curiosos [3-20].

O trabalho de Shang et al consiste, ou isso pretende, de acordo com o título, num estudo comparativo de estudos clínicos homeopáticos e convencionais controlados com placebo. O objetivo do presente trabalho foi analisar e discutir em detalhe a publicação de Shang et al e as críticas subsequentes.

O contexto

Preconceito como ponto de partida: a homeopatia não pode funcionar

Shang et al partem da premissa de que embora o uso da homeopatia esteja muito difundido, seus efeitos específicos não são plausíveis e, mesmo que a pesquisa clínica demonstre resultados positivos favoráveis a ela, a homeopatia **não pode funcionar**. Assim sendo, **deve haver outros motivos** que expliquem os resultados positivos e Shang et al se propõem a pesquisar se esses motivos não envolveriam a presença de viés de pesquisa e/ou de publicação.

Uma das formas possíveis de viés são as ideias *a priori*, ou preconceitos. Por exemplo, acreditar fortemente, antes de começar a pesquisa, que um determinado tratamento vai agir de determinada maneira. Certamente, é muito difícil deixar totalmente de lado os preconceitos. O problema é que em Shang et al, o preconceito é explícito: a homeopatia **não pode** funcionar.

Como afeta um preconceito forte e explícito um trabalho de revisão, como o de Shang et al? Por exemplo, pode influir na escolha dos trabalhos a ser analisados e na maneira de analisar seus resultados. O preconceito pode fazer com que sejam aplicadas análises não estabelecidas previamente, ou analisar subgrupos de estudos montados de várias maneiras, de modo a obter um resultado determinado [4,9].

Viés e qualidade metodológica da pesquisa

Viés, ou erro sistemático (no inglês, *bias*), é definido como “qualquer tendência na coleta, análise, interpretação, publicação ou revisão dos dados que possa levar a conclusões sistematicamente diferentes da verdade” [21]. Tem sido descritos muitos tipos de viés e, dentre as melhores ferramentas epidemiológicas para evitá-los, tem-se os chamados estudos clínicos randomizados controlados (RCT, de *randomized controlled trials*, vide *Glossário*).

O mais peculiar dos vieses é que agem distorcendo os resultados **numa única direção**, isto é, mostram resultados positivos onde não existem, ou a situação contrária. A qualidade metodológica de um trabalho minimiza as chances de conter vieses. Isso é apontado por Shang et al, que, assim, propõem comparar os resultados dos RCT homeopáticos e convencionais da melhor qualidade metodológica, porque são os que têm a menor probabilidade de estar comprometidos pelas várias formas de vieses.

O trabalho de Shang et al enuncia duas hipóteses (na secção de discussão): 1) os efeitos observados nos RCT homeopáticos poderiam ser explicados através da combinação de deficiências metodológicas e viés nos relatórios, e 2) esses mesmos tipos de viés não explicariam os resultados dos RCT convencionais. Com outras palavras, comparando os RCT homeopáticos aos convencionais de melhor qualidade metodológica e, portanto, com menos chances de apresentar vieses, será demonstrado que o tratamento convencional é efetivo e a homeopatia é inefetiva.

Ainda, mais uma hipótese de Shang et al é que os RCT grandes geralmente têm melhor qualidade metodológica que os mais pequenos e que os efeitos clínicos evidenciados nas metanálises dos RCT homeopáticos poderiam estar influenciados pelos resultados dos RCT mais pequenos e de pior qualidade. Convém observar que nem todos os pesquisadores concordam com essa tese (vide embaixo, “Tamanho também importa”).

O estudo de Shang et al é inovador

O que traz de novo o estudo de Shang et al é a comparação de um grupo de RCT homeopáticos com o mesmo número de RCT convencionais emparelhados por doença e variáveis analisadas. Até esse momento, as metanálises publicadas só incluíam RCT homeopáticos, sendo que a primeira e mais importante dentre elas, também publicada em *The Lancet*, 8 anos antes, apontava para o resultado positivo da homeopatia [22].

Metanálises

Fazer uma metanálise “consiste em combinar os resultados de estudos individuais, na medida em que os trabalhos sejam o bastante similares como para ser combinados” [23]. Com isso, assume-se que a combinação dos resultados dos estudos individuais dará um resultado mais próximo do efeito terapêutico real de uma intervenção determinada.

A realização de metanálises demanda uma série de etapas, similares àquelas dos estudos clínicos, com a diferença de que, ao invés de se tratar de pacientes, se trata de estudos clínicos. São necessários objetivos e hipóteses, estabelecer como e onde serão procurados os estudos, quais serão os critérios de inclusão e de exclusão

para selecioná-los, como serão extraídos os dados e, finalmente, como serão sintetizados e analisados os dados extraídos. De acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews*, “só podem ser obtidas conclusões confiáveis a partir de análises realmente especificadas antes de se examinar os estudos clínicos” [24]. Esse conceito é crucial na pesquisa: hipóteses e métodos têm que ficar claramente estabelecidos antes de se coletar os dados. O percurso contrário torna inválidas as conclusões, porque uma vez que os dados são conhecidos, é muito tentador formular hipóteses e métodos de análises que levem aos resultados desejados.

Um dos requisitos fundamentais das metanálises exige que os estudos a ser combinados sejam mutuamente comparáveis. Um dos métodos para se avaliar a comparabilidade de estudos inclui o cálculo da homogeneidade (vide embaixo, “O problema da heterogeneidade”).

Ao se combinar os resultados de trabalhos individuais, também se assume que por mero acaso, os estudos grandes se aproximam mais da magnitude do efeito real da intervenção que os estudos mais pequenos. Com outras palavras, “cada estudo individual contribui à magnitude do efeito inversamente ao seu tamanho” [23] (vide embaixo, “Tamanho também importa”).

Linde & Jonas, os autores da primeira metanálise que analisou RCT homeopáticos mencionada acima, questionam Shang et al por não terem seguido nem as recomendações QUORUM para a publicação de metanálises (publicada em *The Lancet*, em 1999) nem aquelas da *Cochrane Collaboration*. E assim observam que assim como o trabalho deles, de 1997, havia sido mal utilizado pelos homeopatas como evidência a favor da homeopatia, agora “estamos decepcionados, porque uma das principais revistas médicas utiliza mal um estudo similar, de modo totalmente acrítico e polêmico”. E condenam essa “uma filosofia subversiva, que não serve nem à ciência nem aos pacientes” [3].

Shang et al se defenderão dessa crítica afirmando que seu trabalho “não é uma metanálise padrão” [25]. Resposta curiosa. Pois, se não se trata de uma metanálise padrão, do que se trata? Por que é, então, apresentado como uma metanálise e qual é sua validade?

A qualidade metodológica dos RCT é importante. E muito

É sabido que há uma relação inversa entre a qualidade metodológica dos RCT e a magnitude do efeito terapêutico identificado. Isto é, quanto pior a qualidade metodológica, tanto melhor parece ser o resultado do tratamento avaliado [26]. Isso também acontece nos RCT homeopáticos [21]. Dentre os elementos-chave para se avaliar a qualidade metodológica dos RCT, tem-se a forma como é gerada a sequência da randomização, se a alocação dos participantes aos grupos foi adequadamente mascarada, duplo cegamento e a descrição dos casos não incluídos na análise. A má qualidade de um RCT é um indicador da possível presença de viés no processo da pesquisa.

Linde *et al* descreveram 4 preditores de boa qualidade nos RCT homeopáticos: estar indexado em Medline, publicação a partir de 1990, estar escrito em língua inglesa e tamanho amostral igual ou maior que 100 [27].

O tamanho também importa. O problema do acaso

Intuitivamente, sabemos que se jogarmos uma moeda no ar, teremos 50% de probabilidade de dar cara. Se jogarmos a moeda 4 vezes, a probabilidade de dar cara as 4 vezes é 6,25%. Se a jogarmos 8 vezes, a probabilidade de dar 8 caras cai para 0,4%. Assim, dar 4 caras jogando a moeda 4 vezes é ainda **provável**, enquanto que dar 8 caras jogando a moeda 8 vezes é **muito improvável**. Os testes de significância estatística permitem inferir a probabilidade de que a diferença observada entre amostras se deva meramente ao acaso. Quando a probabilidade de que a diferença observada se deva ao acaso é muito baixa (nos RCT, menos de 5%), assume-se que a mesma se deve a outro/s fator/es, como por exemplo, à intervenção terapêutica avaliada. No caso da moeda, se a jogarmos 4 vezes no ar e dar cara as 4 vezes, sabendo que a probabilidade disso ocorrer é 6,25%, poderíamos afirmar que esse resultado não tem significância estatística. Porém, se jogarmos a moeda 8 vezes e dar cara as 8 vezes, sabendo que a probabilidade disso ocorrer é muito baixa (0,4%), poderíamos inferir que alguma coisa está acontecendo com essa moeda, por exemplo, que está trucada.

É importante ressaltar que as diferenças que se devem ao puro acaso podem alterar um resultado em **ambas as direções**, a diferença dos vieses, que os alteram numa única direção. Ao jogarmos a moeda 4 vezes, tem-se 6,25% de dar 4 caras, mas a mesma probabilidade de dar 4 coroas.

Ao calcular a probabilidade de que a diferença identificada entre dois grupos (p.ex., grupo tratado e grupo placebo) se deva puramente ao acaso, os testes de significância estatísticas – alguns deles, muito conhecidos, como o teste t de Student, Qui quadrado, o teste exato de Fisher, a probabilidade binomial – levam em conta o tamanho da amostra como determinante. Quanto maior o tamanho da amostra, tanto menor a probabilidade de que se detecte puramente ao acaso uma diferença significativa entre grupos que não existe na realidade e, ao contrário, que não se detecte uma diferença significativa quando esta existe na realidade.

Embora o tamanho da amostra não represente uma forma de viés *per se*, pode levar indiretamente ao viés de publicação. De acordo com esse, os RCT com efeito terapêutico considerável têm maior probabilidade de publicação, mesmo que o resultado seja negativo [28]. Como temos visto, por puro acaso, os RCT mais pequenos têm mais chances de mostrar efeitos terapêuticos muito positivos, embora também tenham mais chances de mostrar resultados muito negativos. Com outras palavras, tende a existir relação inversa entre o tamanho dos RCT e o efeito terapêutico mensurado.

O médico homeopata e pesquisador Lex Rutten sustenta que esse critério da importância do tamanho não é aceito universalmente e, além disso, explica que RCT pequenos, porém, com participantes muito bem selecionados podem resultar em desfechos mais positivos, sem que sejam necessariamente devidos ao acaso. Essa tese poderia ser aplicada ao caso dos RCT homeopáticos, porque no tratamento homeopático dito clássico, no processo conhecido como individualização do caso, os medicamentos são selecionados de acordo com as características dos pacientes, o que permite prognosticar uma melhor resposta terapêutica [29].

O trabalho de Shang et al

Selecionando arbitrariamente os trabalhos

A comparação inicialmente realizada por Shang et al envolve 110 RCT homeopáticos e 110 RCT convencionais emparelhados por doença e os principais desfechos avaliados (*main outcomes*). Os RCT homeopáticos selecionados são o produto de uma ampla atualização da pesquisa feita para uma metanálise anterior [22] em 19 bases de dados, sendo que RCT publicados entre 1995 e janeiro de 2003 foram acrescentados à amostra anterior. Dentre 170 RCT potencialmente elegíveis, 60 foram excluídos com base em vários critérios previamente estabelecidos.

Os RCT convencionais foram selecionados do *Cochrane Controlled Trials Register*, que no início de 2003 incluía mais de 350.000 referências bibliográficas. De acordo com Shang et al, foram “utilizados números gerados ao acaso pelo computador para selecionar um dentre vários RCT convencionais elegíveis” emparelhados com os homeopáticos por doença e desfecho. Os desfechos avaliados em cada trabalho foram selecionados de acordo com um critério pré-estabelecido, de acordo com os autores, “os desfechos avaliados escolhidos para cada trabalho e os próprios trabalhos foram emparelhados sem conhecimento dos resultados dos RCT”.

Algumas dúvidas metodológicas pairam sobre esse procedimento de seleção de trabalhos [9]:

- ✓ São comparáveis 110 RCT homeopáticos selecionados dentre um total de 170, com 100 RCT convencionais selecionados dentre um total de 350.000? A falta de proporção é evidente.
- ✓ As referências bibliográficas no *Cochrane Controlled Trials Register*, da onde foram extraídos os RCT convencionais, provêm, principalmente, das bases de dados Medline e EMBASE <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/AboutTheCochraneLibrary.html#CENTRAL>. Ambas as bases de dados indexam, exclusivamente, publicações revisadas por pares que, via de regra, são as que asseguram a melhor qualidade metodológica dos trabalhos. São, então, comparáveis RCT extraídos dessas bases de dados com os RCT homeopáticos extraídos de 19 bases de dados, sendo que os níveis de exigência para a indexação das publicações diferem?
- ✓ Embora Shang et al afirmem ter selecionado ao acaso um dentre vários RCT convencionais elegíveis para ser emparelhados com os pares homeopáticos, não descrevem como foram selecionados os “vários RCT elegíveis” dentre os milhares possíveis.

Comparando maçãs com laranjas I

As dúvidas colocadas acima ficam ainda mais razoáveis quando se comparam as características dos dois grupos de RCT selecionados. Como mostra a Tabela 1, as diferenças são marcantes.

Tabela 1. Características dos 110 RCT homeopáticos e 110 RCT convencionais selecionados por Shang *et al*

	110 RCT homeopáticos	110 RCT convencionais	P (2 caudas) χ^2 *
Data de publicação	1966-2003	1974-2002	
Língua inglesa (%)	53%	85%	< 0,0001
Publicação em revistas (%)	85%	100%	< 0,0001
Publicação em revistas indexadas em Medline (%)	41%	86%	< 0,0001

* Cálculos feitos em <http://www.vassarstats.net/>

De acordo com esses resultados, seria esperável melhor qualidade metodológica nos RCT convencionais, enquanto que a comparação entre ambos os grupos começa a se tornar questionável.

Contudo, os problemas de seleção são ainda mais sérios. A análise dos dados fornecidos mais tarde por Shang *et al* [24] mostra que:

- ✓ 16 (15%) dos RCT homeopáticos incluídos não estavam publicados versus 0% no caso dos RCT convencionais, todos os quais tinham sido publicados. Um RCT não publicado tem mais chances de ter pobre qualidade metodológica e resultado negativo. De fato, nenhum desses 16 RCT tinha boa qualidade metodológica e todos tinham resultado negativo.
- ✓ O RCT de Wiesenauer sobre poliartrite crônica [30] foi excluído, embora tivesse sido qualificado como tendo boa qualidade metodológica na metanálise de Linde [22] e seu tamanho fosse “grande” (N=176).
- ✓ Foram excluídos outros 3 RCT homeopáticos com resultado positivo e boa qualidade metodológica de acordo com análises prévias [31-33]. De acordo com as explicações fornecidas por Shang *et al* 4 meses depois da publicação, esses 4 RCT homeopáticos foram excluídos porque não pode ser localizado nenhum RCT convencional para emparelhamento. Como será visto pouco mais tarde, o emparelhamento foi abandonado por Shang *et al* em suas conclusões finais, motivo pelo qual a exclusão desses 4 RCT é irônica, no melhor dos casos [4].
- ✓ 4 RCT homeopáticos, 3 deles com N>100 não foram considerados como tendo boa qualidade metodológica, embora fossem incluídos entre os 6 melhores na metanálise de Linde [34-37]. Isso poderia indicar que a atribuição de qualidade metodológica não está isenta de subjetividade [29].

Todos os dados acima constituem evidência de **viés de seleção** e combinados, contribuem para que, em conjunto, os RCT homeopáticos mostrem pior qualidade metodológica e menos resultados terapêuticos dos que têm na realidade.

Outras curiosidades na seleção dos RCT

Três dentre os RCT convencionais selecionados por Shang *et al* avaliam tratamentos que, mais tarde, foram proibidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) devido a sua alta incidência de efeitos adversos de risco, a saber, dexfenfluramina na obesidade, deladumone (andrógenos – estrógenos) na interrupção do aleitamento, e piroxicam para lesões de tecidos causadas pelo aleitamento. No primeiro caso, a dexfenfluramina resultou altamente eficaz para induzir redução do peso, enquanto que

o tratamento homeopático no RCT correspondente foi ineficaz. Porém, qual pode ser a utilidade prática de comparar um tratamento de risco com outro inefetivo? [24].

Surpresa: os resultados não são os esperados

Contrariamente às predições e ao viés na seleção dos trabalhos, a primeira, e não a menor, das surpresas foi que os RCT homeopáticos tinham melhor qualidade metodológica que os convencionais. De acordo com Shang et al, 21 (19%) dos homeopáticos versus 8 (9%) dos convencionais foram considerados como da melhor qualidade ($p= 0,03$). Esse resultado faz muito questionável qualquer comparação posterior: seria de esperar que por ter melhor qualidade, os resultados terapêuticos dos RCT fossem inferiores aos convencionais.

Contudo, a maioria dos RCT homeopáticos mostrou efeito terapêutico positivo e superior ao placebo [Figura 1].

Figura 1. Diagrama de funil dos 110 RCT homeopáticos (acima) e 110 RCT convencionais (embaixo) incluídos nos trabalhos de Shang et al. *Odds ratio* <1 significa efeito terapêutico positivo. De Shang et al, com autorização.

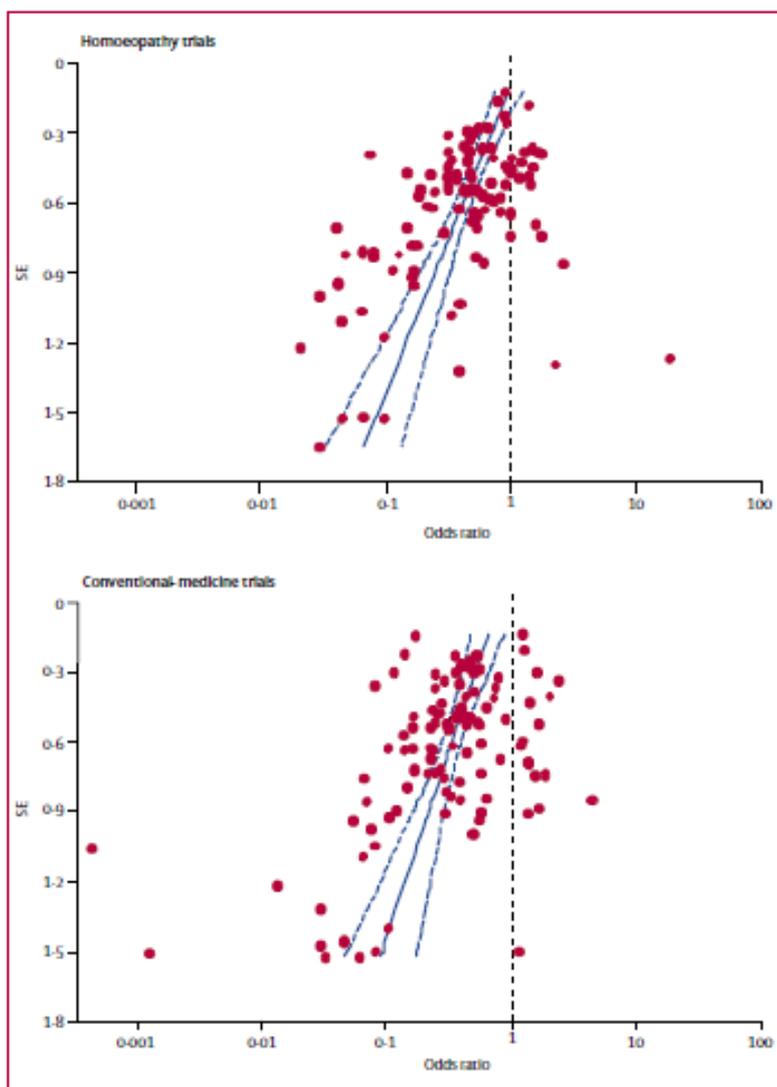


Figure 2: Funnel plot of 110 homoeopathy trials and 110 matched conventional-medicine trials. Solid lines indicate predicted treatment effects from meta-regression, with dotted lines representing the 95% CI.

Essa figura, chamada de diagrama do funil (*funnel plot*) deve ser interpretada da seguinte maneira: na metade superior estão os resultados dos RCT homeopáticos e na metade inferior, os dos convencionais. Cada ponto vermelho representa o resultado terapêutico de um trabalho. No eixo das abscissas está a razão de chances (*odds ratio*, OR, vide *Glossário*) e no eixo das ordenadas, o erro padrão, que é uma medida indireta do tamanho das amostras, isto é, quanto menor o erro padrão, maior o tamanho da amostra. A linha de pontos vertical representa $OR = 1$, isto é, a ausência de diferença entre tratamento e placebo. Quanto menor a OR (pontos à esquerda da linha vertical), maior o efeito terapêutico.

A figura, então, coloca três coisas em evidência: 1) a relação inversa entre o tamanho da amostra e o efeito terapêutico detectado, 2) o fato de que a forma do gráfico não é a de um funil invertido **simétrico** faz suspeitar viés de publicação em ambos, RCT homeopáticos e convencionais, isto é, um número não determinável de RCT não publicados com resultados terapêuticos inferiores ou nulos, e 3) o gráfico dos RCT convencionais é mais assimétrico que aquele dos homeopáticos, o que aponta para maior viés de publicação.

Diante desses resultados, Shang et al, curiosamente, limitam-se a observar que “a maioria das OR indicam efeito benéfico da intervenção”, sem a quantificação correspondente. No primeiro olhar e de maneira global, não parece haver diferença entre a efetividade do tratamento homeopático e do convencional.

Graças à reconstrução realizada por Rutten (vide embaixo), pode ser falseada uma das hipóteses fundamentais de Shang et al, a saber, que “os trabalhos mais grandes têm maior probabilidade de ter melhor qualidade metodológica e menor viés que os mais pequenos. Os efeitos clínicos positivos observados a favor da homeopatia nas metanálises prévias poderiam dever-se à influência exagerada dos RCT mais pequenos e, portanto, de pior qualidade nos resultados”. Aproximadamente 19,6% dos RCT homeopáticos e 2,6% dos RCT convencionais com $N < 100$ apresentaram a melhor qualidade metodológica. Conclusão: os RCT homeopáticos pequenos também apresentaram melhor qualidade metodológica ($p = 0,003$) [24, 38].

Sintetizando, com base na totalidade dos trabalhos selecionados e apesar do viés de seleção descrito acima, o tratamento homeopático mostrou ser pelo menos tão efetivo como o convencional na maioria das doenças investigadas. No entanto, como explicam Frass et al, não é correto se falar em “comparação” entre o tratamento homeopático e o convencional, porque na verdade, e contradizendo o título do trabalho de Shang et al, trata-se de investigações independentes dos dois métodos [15].

Além disso, fica no ar uma pergunta desconfortável e inquietante: a pesquisa clínica na homeopatia tem melhor qualidade metodológica que na medicina convencional?

O problema da heterogeneidade

A heterogeneidade de uma metanálise é definida como a variabilidade estatística entre os RCT incluídos nela. Como era de se esperar, porquanto ambas as metanálises compararam RCT de doenças e intervenções variadas, Shang et al identificaram alta heterogeneidade tanto nos RCT convencionais, quanto nos homeopáticos.

Per se, heterogeneidade elevada leva a questionar a validade da combinação de resultados inerente a uma metanálise. A heterogeneidade afeta negativamente o resultado das metanálises como segue: numa metanálise, especialmente no modelo conhecido como de efeitos aleatórios, que é o que utilizam, corretamente, Shang et al neste caso, os cálculos matemáticos permitem estabelecer o efeito combinado e o intervalo de confiança (IC) combinado (para esse efeito) dos RCT incluídos. No entanto, quanto mais heterogêneos forem os RCT, e mais pequeno seu número, tanto mais largo será o IC combinado, reduzindo as probabilidades de se obter uma diferença significativa, mesmo que ela exista na realidade. Com outras palavras, a heterogeneidade aumenta o risco de falsos negativos.

Contudo, tem algo ainda mais chamativo nos resultados de Shang et al: os RCT convencionais foram significativamente mais heterogêneos ($I^2 = 77\%$, heterogeneidade elevada) que os homeopáticos ($I^2 = 65\%$, heterogeneidade moderada), com probabilidade de que a diferença se deva ao acaso $p = 0,011$. Esses achados podem ser imediatamente identificados na Figura 1: os RCT homeopáticos estão mais agrupados no gráfico, enquanto que os convencionais estão mais dispersos. Essa diferença na heterogeneidade é mais um elemento que torna questionável a comparação entre ambos grupos de RCT.

Comparando maçãs com laranjas II

Tendo chegado nesse ponto, o trabalho de Shang et al poderia ser considerado como tendo concluído. Os RCT homeopáticos e convencionais não podem ser comparados por diversos motivos: há viés evidente de seleção e os RCT homeopáticos, tanto os grandes quanto os pequenos, têm melhor qualidade metodológica, são menos heterogêneos e parecem apresentar menos viés de publicação. A maioria dos RCT homeopáticos e convencionais mostram efeito positivo.

No entanto, surpreendentemente, Shang et al decidem restringir a análise aos RCT “grandes e de boa qualidade metodológica” e ***sub-selecionam*** 8 RCT homeopáticos e 6 convencionais. Com isso, surgem, imediatamente, vários problemas sérios, mas que os autores parecem não reconhecer:

- ✓ Não estão mais emparelhando RCT para uma mesma doença e desfechos avaliados, como proposto inicialmente. Só permanecem 2 RCT (um homeopático e o outro convencional) de tratamento da diarreia infantil e 3 RCT (1 homeopático e 2 convencionais) de tratamento da influenza que podem ser emparelhados. Seis RCT homeopáticos e 3 convencionais ficam sem emparelhar com base no critério da doença. Desse modo, a proposta inicial é totalmente abandonada, levando a contradição com o próprio título do trabalho, o que levanta dúvidas acerca de se houve uma estratégia planejada *a priori*, ou se meramente trata-se de uma análise *a posteriori*, motivada pelo resultado inicial, negativo, e discordante das expectativas dos pesquisadores (Vide embaixo, análise *post hoc*) [24].
- ✓ Sendo muito poucos os trabalhos selecionados (8 homeopáticos e 6 convencionais) e quase todos de doenças diferentes, a heterogeneidade aumenta, tornando ainda mais questionável sua combinação numa metanálise e aumentando a probabilidade de obter um resultado falso negativo.

- ✓ Quão grande é “mais grande”? Shang et al apenas informam que selecionaram os RCT no quartil inferior do erro padrão, sem dar os motivos. A reconstrução feita por Rutten permitiu detectar que o valor selecionado como ponto de corte para a definição de “mais grande” introduz mais uma desigualdade entre os RCT homeopáticos e convencionais: o N dos primeiros é 98, e o dos últimos 146.

A conclusão final de Shang et al está inteiramente baseada na análise desses subgrupos pequenos. A OR dos RCT homeopáticos é 0,88 (IC 95%: 0,65–1,19), positiva, mas não estatisticamente significativa, enquanto que a OR dos 6 RCT convencionais é 0,58 (IC 95%: 0,39–0,85).

Curiosamente, Shang et al “esqueceram” referenciar esses poucos RCT selecionados, de modo que não se soube quais eram os estudos que embasavam o suposto “fim da homeopatia” até 4 meses mais tarde, quando diante das críticas recebidas. Shang et al publicaram as referências correspondentes.

Quais são os RCT que “demonstram” que a homeopatia é placebo?

Numa metanálise, o cálculo matemático dos efeitos combinados não substitui a análise livre e crítica de cada um dos estudos individuais [23]. Por isso, vale a pena examinar os 8 RCT homeopáticos que embasaram a conclusão de Shang et al (Tabela 2).

Tabela 2. Os 8 RCT homeopáticos selecionados por Shang et al para concluir que “a homeopatia é placebo”

Autor	Objeto	Medicamento	N	Resultado	Comentários
Rottey EED et al, 1995 [39]	Prevenção dos sintomas da influenza	Complexo homeopático contendo vírus da influenza e várias bactérias em diluição 200K ou placebo	501	Positivo e estatisticamente significativo de acordo com uma escala Likert. Número de sintomas gripais com diferença a favor do grupo tratado, mas não significativa estatisticamente	Provavelmente Shang et al usaram a segunda variável na análise
Vickers AJ et al, 1998 [40]	Tratamento da dor muscular em maratonistas	<i>Arnica montana</i> 30d ou placebo	400	Inefetivo	Clinicamente irrelevante. Outros RCT publicados sobre o mesmo tema também deram resultado negativo. Este trabalho influi decisivamente no resultado combinado da metanálise.

Papp R <i>et al</i> , 1998 [41]	Tratamento de quadros gripais	Oscillocoquinum 200K ou placebo	372	Positivo e estatisticamente significativo	
Labrecque M <i>et al</i> , 1992 [42]	Tratamento de verrugas plantares	Complexo com <i>Thuja occidentalis</i> 30c, <i>Antimonium crudum</i> 5c e <i>Nitricum acidum</i> 7c ou placebo	162	Sem diferença entre tratamento e placebo	Os complexos não representam a prática habitual dos homeopatas
Jacobs J <i>et al</i> , 2000 [43]	Tratamento da diarreia infantil aguda	Medicamento individualizado em diluição 30c ou placebo	126	Positivo y estatisticamente significativo	
Weiser M <i>et al</i> , 1994 [44]	Tratamento da sinusite crônica	Complexo contendo <i>Euphorbium</i> 6d, <i>Pulsatilla pratensis</i> 3d, <i>Luffa operculata</i> 3d, <i>Hepar sulphur</i> 10d ou placebo	102	Sem diferença entre tratamento e placebo	Os complexos não representam a prática habitual dos homeopatas
Walach H <i>et al</i> , 1997 [45]	Tratamento da cefaleia	Medicamento individualizado em diluições c ou LM, ou placebo	98	Sem diferença entre tratamento e placebo	
Schmidt JL, Ostermayr B, 2002 [46]	Efeito sobre o índice de massa corporal em pacientes que jejuam	<i>Thyroidinum</i> 30c ou placebo	208	Sem diferença entre tratamento e placebo	Não é uma forma habitual de se prescrever na homeopatia

Em síntese:

- ✓ Só 2 estudos representam a homeopatia tradicional, isto é, a que utiliza um único medicamento homeopático bem selecionado para o caso individual: um com resultado positivo (Jacobs, diarreia infantil) e o outro com resultado negativo (Walach, cefaleia).
- ✓ Três estudos com complexos, um positivo (Rottey, mistura de nosódios para a prevenção da influenza) e dois negativos (Labrecque, verrugas plantares e Weiser, sinusite).
- ✓ Três estudos ditos “clínicos”: todos os pacientes utilizaram o mesmo medicamento simples. Um deles teve resultado positivo (Papp, *Oscillocoquinum*, quadros gripais) e 2 negativos (Vickers, *Arnica montana* na dor muscular pós-exercício e Schmidt, *Thyroidinum* no índice de massa corporal).

É muito difícil se justificar a tese de que essa seleção é representativa da prática habitual da homeopatia, porque, simplesmente, não é [11].

Contudo, tem ainda mais. Imaginemos, como sustentam Shang *et al*, que esses sejam, de fato, 8 RCT homeopáticos de muito boa qualidade metodológica e grandes, de modo que a probabilidade de viés ou de diferenças devidas ao acaso seja muito

baixa. Mesmo nesse caso, 3 dos 8 RCT têm resultado positivo e estatisticamente significativo, isto é, menos de 5% de probabilidade de que as diferenças identificadas se devam ao acaso. Para termos uma ideia mais clara do que isso significa, imaginemos que temos 8 sacolas, cada uma contendo 95 bolas brancas e 5 vermelhas. Sem olhar dentro, tiramos uma bola de cada sacola: qual é a probabilidade de tirar 3 bolas vermelhas? Baixíssima: menos de 1 em 1.000 (cálculo de probabilidade binomial, <http://www.vassarstats.net/>). Certamente, não é assim como se faz estatística. No entanto, a dúvida permanece: como pode ser que dentre 8 RCT homeopáticos de muito boa qualidade metodológica e N grande, 3 tenham resultado positivo e estatisticamente significativo? Se o tratamento homeopático fosse realmente similar ao placebo, não seria esse achado improvável, no limite da impossibilidade? Afinal, o fato de que uma percentagem dos RCT homeopáticos tenha resultado negativo constitui prova suficiente de que a homeopatia como um todo é inefetiva? Além disso, como fica aquilo de que a falta de prova em favor não implica em prova do contrário?

O problema de Arnica na dor muscular

O caso de *Arnica* é particularmente interessante. Dor muscular pós-exercício é uma indicação popular de uso homeopático de *Arnica*. Vários RCT pequenos avaliando esse efeito de *Arnica* foram publicados, com resultados não conclusivos. O estudo de Vickers possivelmente seja o RCT definitivo a esse respeito: *Arnica* é inefetivo na dor muscular pós-exercício [40].

O problema consiste em que se tratando de um RCT grande, de boa qualidade metodológica e com resultado negativo arrasta negativamente o resultado combinado em Shang et al. A pergunta, então, é: faz sentido incluir na análise um RCT negativo que confirma um resultado já suspeito e que, além do mais, se refere a um problema clinicamente irrelevante?

Análise da sensibilidade: um exercício necessário com resultados sugestivos

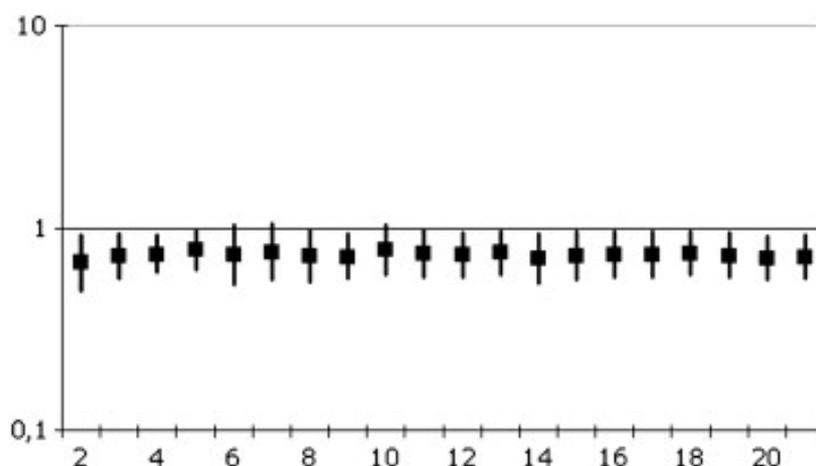
Na análise da sensibilidade, elemento fundamental de toda metanálise, mas omitida por Shang et al, avalia-se o que acontece com os resultados da metanálise quando se exclui os estudos selecionados um de cada vez. Isso foi feito de modo diverso por Rutten e Lüdtke [24, 39], com resultados eloquentes por si mesmos:

- ✓ O resultado da análise combinada dos 21 RCT homeopáticos indicados por Shang et al como da melhor qualidade não é compatível com a ideia de que não há efeitos homeopáticos específicos, mas só placebo: OR= 0,76 (IC 95%: 0,59 – 0,99; p= 0,039).
- ✓ Ordenando esses 21 RCT homeopáticos de melhor qualidade metodológica detectados por Shang et al por número decrescente de N e escolhendo após qualquer número de trabalhos entre 14 e 21 (exceto 17), o resultado combinado também é favorável ao tratamento homeopático e estatisticamente significativo.
- ✓ Quatro dentre esses 21 RCT são estudos de *Arnica* na dor muscular pós-exercício. A metanálise desses 4 RCT mostra que *Arnica* não funciona com essa

indicação. Tirando esses 4 estudos da análise, os 17 RCT remanescentes mostram um efeito muito marcado favorável à homeopatia (OR=0,68; IC 95%: 0,52 – 0,90; p= 0,007).

- ✓ O efeito positivo se mantém quando são selecionados apenas os 8 RCT mais grandes. Além disso, a heterogeneidade diminui consideravelmente nas 2 situações anteriores ($I^2= 52,1\%$ e $37,1\%$ respectivamente), sugerindo que os trabalhos de *Arnica* contribuem com grande parte da mesma, assim como ao resultado combinado negativo.
- ✓ Eliminando os RCT sobre *Arnica* na dor muscular pós-exercício, acrescentando os 4 RCT considerados por Linde como da melhor qualidade metodológica, mas excluídos por Shang et al, e aumentando o número de estudos incluídos um de cada vez em ordem decrescente de N, começando pelos 2 mais grandes, observa-se que, qualquer que seja o número de RCT incluídos entre 2 e 21, exceto 6, 7 e 10, o resultado combinado é favorável à homeopatia e estatisticamente significativo (Figura 2).
- ✓ Se a mediana de N tivesse sido escolhida como ponto de corte (N=65 em ambos os grupos), excluindo o RCT de *Arnica* na dor muscular pós exercício (vide embaixo), os RCT homeopáticos da melhor qualidade teriam sido incluídos na análise e o resultado combinado teria sido altamente positivo para a homeopatia: OR= 0,66 (95% IC 0,49–0,89).

Figura 2. OR (IC 95%) combinada acumuladaq ao incrementar o número de RCT da mais alta qualidade, um de cada vez, seguindo N decrescente e começando pelos 2 mais grandes. Aos 21 RCT homeopáticos de boa qualidade metodológica detectados por Shang et al foram acrescentados os RCT considerados como de boa qualidade por Linde e excluídos por Shang et al, e foram excluídos os RCT de *Arnica* na dor muscular pós-exercício. Todas as opções são favoráveis à homeopatia, exceto 3 (6, 7 e 10 RCT, com pontos de corte de N= 144, 122 e 98, respectivamente). De Rutten [24], com autorização.



Rutten conclui que, dentre todas as sub-seleções possíveis, a sub-seleção daqueles 8 RCT homeopáticos é a que dá o resultado mais desfavorável para a homeopatia [30]. E pergunta, o que aconteceria se a homeopatia funcionasse em

algumas doenças e não em outras: nesse caso, qual seria o sentido de se fazer a metanálise de alguns poucos RCT? [24]

Os autores dessas análises de sensibilidade afirmam, objetivamente, que tratando-se de um estudo *post hoc*, não podem ser inferidas conclusões favoráveis à homeopatia. No entanto, poderiam ser consideradas como prova de que a seleção dos 8 RCT homeopáticos feita por Shang et al, tão conveniente para se concluir que a homeopatia é placebo, também foi feita *post hoc* e, portanto, é inválida.

A insólita conclusão extraída de 8 RCT homeopáticos sobre doenças respiratórias, de boa qualidade e com resultado positivo

Na sua pesquisa de RCT homeopáticos, Shang et al acharam 8 RCT homeopáticos sobre o tratamento de doenças das vias aéreas superiores que não apresentam evidências de viés, e cujo resultado combinado é fortemente positivo a favor da homeopatia (OR= 0.36, 95%CI: 0.26-0.50). Esse achado deveria levar à conclusão de que a homeopatia é efetiva no tratamento das doenças das vias aéreas superiores. No entanto, Shang et al afirmam que “devido ao vieses prevalentes neste tipo de publicações, tudo leva a pensar que os resultados desses estudos não são confiáveis”.

Além disso, Shang et al sustentam que numa metanálise de apenas 8 RCT é difícil detectar a presença de viés, sendo esse mais um motivo para se desconfiar dos resultados dessa metanálise da homeopatia nas doenças das vias aéreas superiores. No entanto, não é que a conclusão de Shang et al, acerca de que a homeopatia é placebo está, justamente, baseada numa metanálise de 8 RCT homeopáticos? Então, às vezes 8 RCT são suficientes e outras vezes não? [13]

Análise post hoc?

Um postulado básico da pesquisa científica afirma que as hipóteses de pesquisa devem anteceder a coleta de dados. Quando se age do modo inverso, isto é, as hipóteses são elaboradas com base nos dados (análise *post hoc*), é possível organizar ou analisar estes de modo a que “mostrem” os resultados desejados.

Vários elementos fazem suspeitar que Shang et al trocaram as hipóteses iniciais depois da coleta dos dados:

- ✓ Se planejavam desde o início comparar exclusivamente RCT de boa qualidade e grandes, por que não predefiniram os critérios de inclusão dessas categorias, de modo a selecionar, exclusivamente, os RCT que cumprissem esses requisitos? Por que escolheram e compararam 110 RCT homeopáticos e 110 RCT convencionais, só para, após, ignorar os resultados e realizar uma sub-seleção?
- ✓ Sendo que o título do trabalho diz, explicitamente, “Estudo comparativo de estudos homeopáticos e alopáticos controlados com placebo”, como é possível que se acabe por abandonar essa premissa, mas se apresentem dois grupos de RCT incomparáveis, porque referidos a doenças diferentes?
- ✓ Como podem ter escolhido pontos de corte de N diferentes nos RCT homeopáticos e nos convencionais? Além do mais, trata-se de pontos de corte

tão convenientes para se chegar aos resultados desejados, que fica muito difícil se acreditar que foram estabelecidos *a priori*.

- ✓ Como puderam omitir as referências dos RCT selecionados para justificar suas conclusões?
- ✓ Por que não fizeram a análise de sensibilidade?

É importante o tipo de homeopatia utilizada?

Shang et al classificam a estratégia homeopática utilizada como segue:

- ✓ *Homeopatia clínica*, 44% dos RCT – quando não é feita a história clínica dos pacientes, mas todos recebem um mesmo medicamento simples;
- ✓ *Complexos*, 32% dos RCT – prescrição de misturas de vários medicamentos;
- ✓ *Homeopatia clássica*, 16% dos RCT – é feita uma história clínica abrangente de cada paciente, a quem se prescreve um medicamento individualizado, único e simples;
- ✓ *Isopatia*, 7% dos RCT – é prescrito o mesmo elemento que é considerado como a causa do problema.

A análise comparativa do efeito terapêutico feita por Shang et al desses 4 subgrupos não identificou diferenças significativas entre eles. No entanto, como não foram descritas as características desses 4 subgrupos de RCT, provavelmente essa análise carece de significado.

A desproporção desfavorável para a *homeopatia clássica*, que provavelmente seja a estratégia privilegiada pelos homeopatas, poderia ser explicada por várias causas. Primeiro, os desenhos de RCT em homeopatia clássica são muito mais complexos e caros que os correspondentes às outras três abordagens homeopáticas. Segundo, o estudo de complexos muitas vezes é devido ao interesse comercial de alguma companhia farmacêutica, enquanto que os medicamento homeopáticos simples não têm grande interesse econômico, por se tratarem de genéricos sem patentes.

Ocultando informação e a reconstrução devida da análise de Shang et al

Shang et al foram imediatamente criticados por terem ocultado informação-chave, o que impediu a realização de análises minuciosas. Os dados faltantes foram revelados 4 meses mais tarde, incluindo: 1) As referências dos RCT homeopáticos excluídos; 2) As referências dos RCT homeopáticos considerados como de melhor qualidade metodológica; 3) As referências dos 8 RCT homeopáticos e 6 RCT convencionais que levaram à conclusão final [24].

Os dados essenciais e necessários para a avaliação de uma metanálise foram recusados aos pesquisadores que os solicitaram diretamente [30]. A falta da transparência foi um dos questionamentos éticos mais reiterados entre os críticos de Shang et al.

O pano de fundo

Em 1999, várias formas de medicina complementar, incluindo a homeopatia, foram provisoriamente incorporados no sistema de seguridade social da Suíça. Enquanto isso, foi realizada uma pesquisa abrangente para avaliar a efetividade em relação custo-benefício dessas práticas. O programa ficou conhecido como *Programm Evaluation Komplementärmedizin* (PEK), e uma das instituições envolvidas era o *Institut für Sozial und Preventiv Medizin* (ISPM). Foi nesse último que foi realizado o estudo de Shang et al, sendo que 7 dos 8 autores eram membros do ISPM no momento da publicação do trabalho. As conclusões já haviam sido comunicadas à mídia em agosto de 2003, isto é, dois anos antes da publicação do trabalho, o que é um ato eticamente dúbio: não estando publicados os resultados, não era possível se saber como tinha sido feito o estudo. Os métodos utilizados foram muito criticados pela chefia do PEK, destacando um fato óbvio: doenças e tratamento diferentes não podem ser analisados estatisticamente como se fossem um único tratamento para uma única doença.

O conselho internacional de revisão do PEK denunciou publicamente a ocorrência de “interferências políticas no processo científico” [13]. Alguns elementos não científicos se misturaram na discussão científica. Matthias Egger, chefe do ISPM e um dos autores do trabalho, é conhecido por sua firme postura contrária à homeopatia: pode essa predisposição ter influenciado desenvolvimento do trabalho? [4, 11]

Rutten pergunta por que uma revista médica como *The Lancet* pode ter publicado um trabalho que não cumpre os critérios mínimos exigidos pelos editores. Lembra que, na época, circulava, discretamente, para avaliação um rascunho de um relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) cuja conclusão final indicava que a homeopatia é efetiva, recomendado mais pesquisas nesse sentido. De fato, no mesmo fascículo de *The Lancet* em que foi publicado o trabalho de Shang et al, foi incluída uma crítica forte, hostil e quase ameaçadora desse rascunho da OMS, que, evidentemente, se havia filtrando, quebrando as regras éticas de reserva mais elementares [47].

O trabalho de Shang et al era só um dos tantos solicitados pelo PEK. Outros estudos em andamento mostravam que os pacientes tratados com homeopatia tinham melhor resposta terapêutica, menos internações em hospitais, e se associavam com custos menores. Todas essas linhas de pesquisa foram interrompidas e foi proibido que se publicassem os resultados [4].

A suposta não plausibilidade da homeopatia

A questão acerca da plausibilidade da ação biológica das altas diluições usadas na homeopatia é um ponto central na discussão. Já tinha sido apontada de modo muito eloquente pelos autores da primeira revisão sistemática de RCT homeopáticos, publicada em 1991, como segue: “A quantidade de evidência positiva, mesmo nos melhores trabalhos, foi uma surpresa para nós. Com base nessa evidência, estaríamos

prontos a aceitar que a homeopatia pode ser eficaz se seu mecanismo de ação fosse mais plausível” [48].

Porém, como assinala Fisher, a plausibilidade está na mente do observador e pode mudar de uma geração para outra. Embora não seja o objeto do presente estudo, é evidente que Shang et al falharam ao negligenciar a crescente e cada vez mais refinada evidência da ação biológica das altas diluições fornecida pelas ciências básicas [18].

Conclusões

Do trabalho de Shang et al e das análises críticas feitas por vários autores, podem ser inferidas as seguintes conclusões:

- ✓ A maioria dos RCT homeopáticos analisados mostra resultados clinicamente positivos e estatisticamente significativos;
- ✓ A homeopatia é eficaz no tratamento de afecções das vias aéreas superiores;
- ✓ *Arnica* é ineficaz no tratamento da dor muscular pós-exercício físico;
- ✓ A efetividade da homeopatia se mantém quando a análise é limitada aos estudos de melhor qualidade metodológica;
- ✓ Os RCT homeopáticos têm melhor qualidade metodológica que seus pares convencionais;
- ✓ A maioria dos RCT convencionais analisados mostra resultados clinicamente positivos e estatisticamente significativos.

Os RCT homeopáticos e convencionais analisados por Shang et al são mutuamente incomparáveis:

- ✓ A qualidade metodológica é melhor nos RCT homeopáticos;
- ✓ A heterogeneidade é menor nos RCT homeopáticos;
- ✓ Os critérios para a seleção dos grupos não são similares;
- ✓ Três RCT convencionais avaliam tratamentos não autorizados, devido aos seus efeitos adversos, o que não faz sentido,

Ainda menos comparáveis são os 8 RCT homeopáticos e 6 RCT convencionais selecionados no final:

- ✓ Há indícios que permitem supor que essa sub-seleção foi realizada *post hoc*;
- ✓ Os RCT homeopáticos e convencionais não foram emparelhados por doença, como indicado na proposta original;
- ✓ O N dos dois grupos é diferente.

A conclusão de Shang et al, baseada em 8 RCT homeopáticos, de que os efeitos clínicos da homeopatia observados nos estudos são placebo não é válida:

- ✓ A sub-seleção dos estudos pode ter sido realizada *post hoc*;
- ✓ Trata-se de 8 trabalhos acerca de 8 doenças diferentes e a heterogeneidade é alta demais;

- ✓ Um dos RCT (*Arnica* na dor muscular pós-exercício) é o estudo que demonstrou definitivamente a ineficácia do tratamento desse problema com o medicamento em questão;
- ✓ Esses 8 RCT não são representativos da prática habitual dos homeopatas;
- ✓ Não pode ser excluído a possibilidade de resultado falso negativo.

O trabalho de Shang et al apresenta diversos vieses e problemas metodológicos:

- ✓ Viés na seleção dos RCT homeopáticos que, combinados, tendem a diminuir sua qualidade e efetividade;
- ✓ Possível análise *post hoc* dos dados para favorecer as conclusões esperadas;
- ✓ Omissão da análise de sensibilidade.

Para concluir, pode-se afirmar que as conclusões de Shang et al não só não são válidas, mas apontam para a direção oposta: ***os resultados clínicos dos RCT homeopáticos não são compatíveis com a ideia de que homeopatia é placebo.***

Glossário

✓ ***Estudos clínicos randomizados e controlados*** (RCT, de *randomized controlled trials*): Num RCT, são comparados os resultados obtidos em dois grupos de pacientes acompanhados concomitantemente (em paralelo): um grupo que recebe o tratamento investigado (ativo) e o outro (controle), que recebe um placebo indistinguível do tratamento verdadeiro (ou um tratamento diferente). Os pacientes estudados, que sempre constituem uma amostra do universo dos pacientes possíveis, escolhidos de acordo com critérios pré-estabelecidos que permitam minimizar o impacto de fatores de confusão, são alocados aleatoriamente a um ou outro grupo (randomização). Nem os pacientes, nem os médicos que os tratam sabem quem recebe tratamento verdadeiro e quem recebe placebo (duplo cego). A existência de um grupo controle permite diferenciar claramente o efeito do tratamento de outros fatores que podem influenciar o curso da doença. A randomização assegura, razoavelmente, que esses outros fatores que poderiam influenciar o curso da doença se distribuam uniformemente entre os dois grupos e que todos os participantes tenham as mesmas chances de receber tratamento ou placebo. O duplo cego permite que o efeito placebo se distribua uniformemente entre os dois grupos e que a subjetividade dos pacientes e dos médicos não influencie a avaliação dos resultados.

✓ ***Odds ratio (OR) ou razão de chances***: É uma forma de quantificar a diferença observada no tratamento de dois grupos. $OR = 1$ significa que não há diferenças entre os grupos. Tal como Shang et al e as demais referências citadas no presente estudo fizeram os cálculos, $OR < 1$ significa diferença a favor do grupo tratado comparado com o grupo placebo. Por exemplo, $OR = 0,5$ significa que o tratamento foi duas vezes mais efetivo que o placebo.

✓ **Intervalo de confiança de 95%** (IC95%): É outra maneira de se expressar a significância estatística. Exprime os valores entre os quais o resultado será achado 95% das vezes quando o experimento é repetido um certo número de vezes, sob as mesmas condições. Com outras palavras, há 95% de chances de que o valor verdadeiro esteja compreendido dentro desse intervalo. Para todas as referências citadas no presente estudo, quando o IC 95% inclui o valor 1, a diferença achada não é estatisticamente significativa.

✓ **P**: É a probabilidade de que a diferença achada se deva meramente ao acaso. Geralmente é expressa em números absolutos, por exemplo, $p = 0.04$ significa 4%.

✓ **N**: número de indivíduos incluídos na experimentação.

Referências bibliográficas

- 1- Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JAC, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366(9487):726–732.
- 2- The end of homeopathy. *Lancet* 2005;366(9487):690.
- 3- Linde K, Jonas W. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet* 2005;366(9503):2081–2082.
- 4- Rutten L, Stolper E. "Proof" against homeopathy in fact supports Homeopathy Homeopathy. 2006;95(1):57–61.
- 5- Skandhan K, Amith S, Avni S. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet* 2005;366(9503):2085.
- 6- Dantas F. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet* 2005;366(9503):2083; author reply 2083–2086.
- 7- Fisher P, Berman B, Davidson J, Reilly D, Thompson T. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet* 2005;366(9503):2082–2083.
- 8- Rosenbaum P. What end is this anyway? *Homeopathy* 2006;95(1):55–56.
- 9- Reilly D. Sir? Is that bias? *Homeopathy* 2006;95(1):55.
- 10- Raoult D. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet* 2005;366(9503):2085–2086.
- 11- Thurneysen A. Open letter to the editor of *The Lancet* from the Swiss Association of Homeopathic Physicians (SVHA). *Homeopathy* 2006;95(1):61–62.
- 12- Walach H, Jonas W, Lewith G. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet* 2005;366(9503):2081; author reply 2083–2086.
- 13- Fisher P. Homeopathy and *The Lancet*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3(1):145–147.
- 14- Poitevin B, Demonceaux A, Jeulin D, Popowski P, Sarembaud A, Guernonprez M, et al. French doctors' response. *Homeopathy* 2006;95(1):63–64.
- 15- Frass M, Schuster E, Muchitsch I, Duncan J, Gei W, Kozel G, et al. Bias in the trial and reporting of trials of homeopathy: a fundamental breakdown in peer review and standards? *J Altern Complement Med* 2005;11(5):780–782.

- 16- Albonico H, Bruno Ferroni B. Etude sur l'homéopathie: anatomie d'une opération statistique. *Bulletin des médecins suisses* 2006;45: 1954–1957.
- 17- Bell IR. All evidence is equal, but some evidence is more equal than others: can logic prevail over emotion in the homeopathy debate? *J Altern Complement Med* 2005;11(5):763–769.
- 18- Fisher P. Changing reality. *Homeopathy* 2006;95(1):1–2.
- 19- Peters D, Shang et al. carelessness, collusion, or conspiracy? *J Altern Complement Med* 2005;11(5):779–780.
- 20- Kiene H, Kienle GS, Von Schön-Angerer T. Failure to exclude false negative bias: a fundamental flaw in the trial of Shang et al. *J Altern Complement Med* 2005;11(5):783.
- 21- Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiología clínica*, 4a ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health España, Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- 22- Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*.1997;350(9081):834–843.
- 23- Rutten ALB, Stolper CF. The 2005 meta-analysis of homeopathy: the importance of post-publication data. *Homeopathy* 2008;97(4):169–177.
- 24- Shang A, Jüni P, Sterne JA, Huwiler-Müntener K, Egger M. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Authors' reply. *Lancet* 2005;366(9503):2083–2085.
- 25- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273(5):408–412.
- 26- Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol* 1999;52(7):631–636.
- 27- Linde K, Jonas WB, Melchart D, Willich S. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol* 2001;30(3):526–531.
- 28- Baigent C. The need for large-scale randomized evidence. *Br J Clin Pharmacol* 1997 [cited January 27, 2013];43(4):349–353.
- 29- Rutten ALB. The 2005 Lancet review proved superior quality of homeopathy trials. Opening lecture at the LMHI Congress 2009. Warsaw. Retrieved from: <http://www.dokterrutten.nl/collega/Liga09.pdf> Último acceso: Maio 2013.
- 30- Wiesenauer M, Gaus W. Wirksamkeitsnachweis eines Homöopathikums bei chronischer Polyarthrit. Eine randomisierte Doppelblindstudie bei niedergelassenen Ärzten. *Aktuelle Rheumatologie* 1991;16:1–9.
- 31- Arnal-Laserre MN. *Préparation à l'accouchement par homéopathie*. Paris: Université René Descartes; 1986.
- 32- Maiwald L, Weinfurtner T, Mau J, Connert WD. Therapie des grippalen Infektsy. *Arzneimittelforschung* 1988; 38: 578–582.
- 33- Fisher P, Greenwood A, Huskisson EC, et al. Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *Br Med J* 1989; 299: 365–366.
- 34- de Lange de Klerk ESM. Effects of homeopathic medicines on children with recurrent upper respiratory tract infections. *BMJ* 1994; 309: 1329–1332.

- 35- 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;881–886.
- 36- Hofmeyr GJ, Picconi V, Blauhof P. Postpartum homeopathic Arnica montana: a potency-finding pilot study. *Br J Clin Pract* 1990; 44:619–621.
- 37- Reilly D, Taylor MA, Beattie NG, et al. Is evidence for homeopathy reproducible? *Lancet* 1994; 344:1601–1606.
- 38- Lüdtkke R, Rutten ALB. The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *J Clin Epidemiol* 2008;61(12):1197–1204.
- 39- Rottey EED, Verleye GB, Liagre RLP. Het effect van een homeopathische bereiding van micro-organismen bij de preventie von griepsymtomen - Een gerandomiseerd dubbel-blind onderzoek in de huisartspraktijk. *Tijdschr Integ Geneeskunde* 1995; 11: 54–58.
- 40- Vickers AJ, Fisher P, Wyllie SE, Rees R. Homeopathic Arnica 30X is ineffective for muscle soreness after long-distance running – A randomized, double-blind, Placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 1998; 14(3): 227–231.
- 41- Papp R, Schuback G, Beck E, et al. Oscilloccinum in patients with influenza-like syndroms: A placebo controlled double-blind evaluation. *Brit Homeopath J* 1998; 87(2): 69–76.
- 42- Labrecque M, Audet D, Latulippe L, Drouin J. Homeopathic treatment of plantar warts. *Can Med Assoc J* 1992; 146(10): 1749–1753.
- 43- Jacobs J, Jiménez LM, Malthouse S, et al. Homeopathic treatment of acute childhood diarrhea - Results from a clinical trial in Nepal. *J Alternat Complement Med* 2000; 6(2): 131–139.
- 44- Weiser M, Clasen BPE. Randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit der homöopathischen Euphorbium compositum-Nasentropfen S bei chronischer Sinusitis. *Forsch Komplementarmed* 1994; 1: 251–259.
- 45- Walach H, Haeusler W, Lowes T, et al. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997; 17: 119–126.
- 46- Schmidt JM, Ostermayr B. Does a homeopathic ultramolecular dilution of Thyroidinum 30CH affect the decrease of body weight reduction in fasting patients? A randomised Placebo-controlled double-blind trial. *Homeopathy* 2002; 91(4): 197–206.
- 47- McCarthy M. Critics slam draft WHO report on homoeopathy. *Lancet* 2005;366(9487):705–706.
- 48- Kleijnen J, Knipschild P, Ter Riet G. Trials of homeopathy. *BMJ* 1991;302(6782):960.