

Pesquisa clínica em homeopatia: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados controlados

Silvia Waisse

Resumo

Introdução: Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados controlados (ERCs) são considerados os métodos com maior nível de evidência. **Objetivo:** Realizar uma revisão descritiva das revisões sistemáticas e ERCs sobre a efetividade e eficácia da homeopatia. **Métodos:** Utilização do relatório produzido pela Liga Médica Homeopática Internacional (LMHI) em 2014, com atualização dos estudos através de uma busca na base de dados PubMed. **Resultados:** Foram localizadas 7 revisões sistemáticas com metanálise, 6 delas indicando que os efeitos da homeopatia não são compatíveis com efeito placebo; apenas 1 revisão concluiu o resultado oposto, sendo extremamente criticada por apresentar sérias falhas metodológicas. Além disso, 19 ERCs foram publicados no período recente, 84,20% dos quais com pelo menos 1 desfecho positivo. **Conclusões:** Com base nas evidências disponíveis de maior nível não se pode afirmar que os efeitos da homeopatia são exclusivamente efeito placebo. Ao contrário, efeitos específicos foram identificados em diversos estudos.

Palavras-chave

Homeopatia; Eficácia; Efetividade; Revisão sistemática; Metanálise; Ensaio clínico controlado aleatório

Clinical research in homeopathy: systematic reviews and randomized clinical trials

Abstract

Background: Systematic reviews and randomized clinical trials (RCTs) are considered to have the highest level of evidence. **Aim:** To perform a descriptive review of systematic reviews and RCTs on the effectiveness and efficacy of homeopathy. **Methods:** Data from the report published by Liga Medicorum Homeopathica Internationalis (LMHI) in 2014 updated by means on a search conducted in database PubMed. **Results:** 7 systematic reviews with meta-analysis were located, 6 of them conclude that the effects of homeopathy are not compatible with placebo effect; only 1 systematic review arrived to the opposite conclusion, but was severely criticized due to methodological flaws. A total of 19 RCTs were published in the analyzed period; 84.20% had at least one positive outcome. **Conclusions:** Based on the available evidences of the highest level it is not possible to assert that the effects of homeopathic are exclusively placebo effect. On the opposite, specific effects were detected in several studies.

Keywords

·Médica homeopata, Associação Paulista de Homeopatia (APH); PhD, professora do Programa de Estudos Pós Graduados em História da Ciência, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC - São Paulo); Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). ✉ dr.silvia.waisse@gmail.com

Homeopathy; Efficacy; Effectiveness; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trial

Introdução

Enquanto redigimos o presente artigo, a homeopatia deve passar a ser oficialmente equiparada à medicina convencional na Suíça nos termos de cobertura obrigatória em saúde. Essa decisão ocorre após um período de teste de 6 anos (2012-2017) de inclusão de diversas modalidades de práticas integrativas e complementares (PICs), prévia demonstração de sua efetividade diante da demanda da população, 2/3 da qual votou pela inclusão dessas modalidades na lista de serviços pagos pelo governo. Por outro lado, a demanda precisava enfrentar as objeções da medicina convencional, que afirma serem as PICs ineficazes e nocivas à população [1].

Os pesquisadores suíços encarregados da homeopatia dentro do Programa de Avaliação da Medicina Complementar (PEK) do governo suíço se perguntaram: como chegar a uma decisão satisfatória para a sociedade e ao mesmo tempo cumprir os requerimentos da medicina científica? A resposta foi: através de uma avaliação de tecnologia em saúde (ATS), que não só avalia a eficácia de uma intervenção, como as revisões sistemáticas e metanálises, mas também, e especialmente, sua efetividade no 'mundo real', adequação, segurança e economia, portanto, um escopo bem mais amplo e informativo. A conclusão foi de que existe evidência suficiente a favor da efetividade pré-clínica (experimental) e eficácia clínica da homeopatia, assim como da sua segurança e economia em comparação ao tratamento convencional [1].

Tudo indicaria que esse é o tipo de abordagem mais criterioso na hora de avaliar intervenções em saúde. No entanto, são estudos que demandam muito tempo (o suíço levou 5 anos de preparação e 2 anos de execução) e financiamento não facilmente acessível. Na prática, procuram-se evidências de efetividade e eficácia clínica, para o qual diversos sistemas de gradação do nível das evidências foram desenvolvidos. Assim, o sistema formulado pelo Oxford Centre for Evidence-based Medicine, um dos mais amplamente utilizados, descreve 5 níveis de evidência (com subníveis), dentre os quais as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados (ERCs) e ERCs individuais representam o nível mais elevado [2]. Sendo assim, no presente estudo optamos por fazer uma revisão das revisões sistemáticas e ERCs individuais, a fim de estabelecer se os efeitos clínicos da homeopatia representam, ou não, efeito placebo.

Utilizamos como material de base a análise de tais estudos até meados de 2014, produzida pela Liga Médica Homeopática Internacional (LMHI) [3]. Os dados foram complementados de maneira a cobrir os trabalhos publicados até o presente, através de uma busca na base de dados PubMed por artigos publicados em qualquer língua entre 2014 e maio de 2017. A busca foi limitada a essa única base de dados para facilitar a verificação dos dados aos leitores. Pelo mesmo motivo, não consideramos outras fontes menos acessíveis, como textos em atas de eventos científicos, teses e dissertações, dentre outras.

Revisões sistemáticas com metanálise

Até a data da presente revisão, existem 1.015 ensaios clínicos registrados na base de dados CORE-Hom/HRI [4], correspondentes a estudos de desfechos de qualquer modalidade homeopática, desde ERCs a estudos observacionais.

Uma grande quantidade desses estudos foi submetida a revisões sistemáticas com metanálise. Desde 1991, até o presente momento, foram conduzidas 7 grandes revisões sistemáticas com metanálise, cujos resultados descreveremos a seguir.

A primeira foi realizada por Kleijnen et al. em 1991 [5]. Esses autores analisaram ERCs em qualquer língua, relatando resultados de tratamento homeopático, nos quais os participantes foram randomicamente alocados a grupos intervenção (homeopatia) ou placebo. Ao mesmo tempo, os estudos foram submetidos à análise da qualidade metodológica (destaque para grande tamanho amostral; randomização; duplo cegamento; descrição adequada das características dos pacientes; descrição acurada da intervenção; medidas de efeito relevantes e bem descritas; e apresentação dos resultados de maneira a permitir a verificação das análises pelos leitores).

A busca sistemática resultou em 107 estudos controlados, descritos em 96 publicações, sendo que a qualidade metodológica foi relativamente baixa. Por esse motivo, os autores optaram por analisar apenas os estudos de melhor qualidade metodológica (pontuação 60/100).

Quanto ao tipo dos estudos, 14 utilizaram homeopatia clássica (individualização do medicamento), 18 aplicaram um e o mesmo tratamento homeopático para todos os pacientes com diagnósticos convencionais comparáveis, 26 prescreveram mais de um medicamento para cada paciente e 9 consistiam de isopatia (utilização do mesmo agente que causa a doença na forma dinamizada).

Se por um lado, 42 estudos não ofereciam dados suficientes para avaliar a interpretação dos desfechos, por outro, a heterogeneidade dos estudos não permitiu analisar os estudos combinadamente. Apesar dessas falhas, os autores puderam inferir que os resultados positivos indicavam diferença estatisticamente significativa no(s) desfecho(s) principais entre os grupos. Assim, concluíram que “A evidência é em larga medida positiva”; “O número de estudos é impressionante”; não ocorreu viés de publicação em revistas da área, o veículo escolhido não tendo relação com os desfechos e, finalmente, **“A quantidade de evidências positivas foi uma surpresa para nós. Com base nesta evidência, estaríamos prontos a aceitar que a homeopatia pode ser eficaz, tão só o mecanismo de ação fosse demonstrado como mais plausível”** (grifo da autora).

Em 1996, Boissel et al. [6] publicaram um relatório destinado à Comissão de Comunidades Europeias, com os dados reanalisados em 2000 [7]. O estudo consistiu de uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados envolvendo qualquer patologia, publicados ou não até junho de 1998. No total, os autores localizaram 118 estudos, dos quais 16 (representando 17 comparações) foram incluídos na análise, num total de 2.617 pacientes.

Os resultados foram sintetizados através da combinação do valor de p dos desfechos primários de cada estudo individual. Para as 17 comparações, o valor de p combinado

foi 0,000036, porém, com redução até níveis não estatisticamente significativos ($p=0,08$), quando os estudos de menor qualidade foram progressivamente eliminados na análise de sensibilidade. Contudo, os autores concluíram que **“Existe certa evidência de que os tratamentos homeopáticos são mais efetivos que o placebo”** (grifo da autora).

A seguinte revisão sistemática foi realizada por Linde et al. em 1997 [8]. Esses autores consideraram ensaios clínicos controlados, randomizados e com informação suficiente, depois da extração dos dados, como para calcular as taxas dos desfechos em ambos os grupos, intervenção e placebo. Como no trabalho de Kleijnen et al. [5], também incluíram estudos com homeopatia clássica (medicamento único individualizado), medicamento(s) para um determinado diagnóstico (chamado aqui de “homeopatia clínica”), combinações de medicamentos (“homeopatia complexista”) e isopatia. A qualidade dos estudos foi analisada através da escala de Jadad (boa qualidade: > 3 pontos) e outra escala *ad hoc* (boa qualidade: > 3 pontos).

A busca sistemática localizou 186 publicações, que foram reduzidas para 89 depois da aplicação dos critérios de inclusão/exclusão. Os estudos, publicados entre 1945 e 1995, tinham em média 118 pacientes e corresponderam a 24 categorias clínicas, sendo que 37% utilizaram dinâmizações baixas (1d a 8d, 1c a 4c), 22% dinâmizações médias (9d a 23d, 5c a 11c) e 37% diluições altas (acima de 23d ou 11c). Quanto à qualidade, 29% dos estudos eram de alta qualidade (Jadad e escala *ad hoc*), 45% alcançaram ≥ 3 pontos na escala de Jadad e 38% ≥ 5 pontos na escala *ad hoc*.

A *odds ratio* (OR) global foi de 2,45 a favor da homeopatia (intervalo de confiança de 95% - IC: 2,05-2,93); lembrando, brevemente, que OR = 1 significa que a exposição não afeta a chance do desfecho, OR > 1 que a exposição se associa com maiores chances do desfecho e OR < 1 que a exposição se associa com menores chances do desfecho [9]. Já a OR dos estudos de alta qualidade foi 1,66 (IC95%: 1,33-2,08), resultados claramente favoráveis à homeopatia. Além disso, nem a análise de sensibilidade ou por subgrupos eliminou a significância estatística dos mesmos. Por sua vez, a OR dos estudos com resultados positivos reduziu em 27% quando foi considerado o viés de publicação, contudo, sem perda da significância estatística.

Os autores concluíram que **“Os resultados de nossa metanálise não são compatíveis com a hipótese de que os efeitos clínicos da homeopatia são totalmente devidos ao efeito placebo”** e “Acreditamos que sério esforço na pesquisa em homeopatia está claramente justificado, apesar de sua implausibilidade” (grifo da autora).

No ano seguinte, Linde e Melchart publicaram uma nova revisão [10], exclusivamente com estudos com tratamentos homeopáticos individualizados. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados ou quase randomizados e controlados, nos quais fosse comparado o tratamento homeopático individualizado com placebo, nenhum tratamento ou outro tratamento. A qualidade dos estudos foi analisada mediante uma *checklist* e dois sistemas de pontuação. Os estudos com dados suficientes foram analisados conjuntamente numa metanálise quantitativa.

Nessa revisão, foram analisados 32 artigos que cumpriram os critérios de inclusão, 28 envolvendo comparação com placebo, 2 com outro tratamento e 2 com ambos, placebo e outro tratamento, num total de 1.778 pacientes, com qualidade variável entre os estudos. Dentre os estudos controlados com placebo, 19 ofereceram dados

suficientes para serem incluídos na metanálise. A mesma apontou que a homeopatia foi mais efetiva que o placebo (razão de taxas combinada 1,62, IC95%: 1,17-2,23). No entanto, quando a análise foi restringida aos estudos de melhor qualidade, não foi detectado efeito significativo. Os autores concluíram que **“Os resultados dos estudos randomizados disponíveis sugerem que a homeopatia individualizada tem efeito superior ao placebo”** (grifo da autora).

Em 2005 foi publicada uma metanálise por Shang et al [11], que analisou 110 ERCs homeopáticos (44%: homeopatia clínica, 32%: homeopatia complexista, 16%: homeopatia clássica, 7%: isopatia e 1 estudo não classificável) pareados com 110 ERCs de medicina convencional segundo as mesmas categorias diagnósticas (doenças). Na análise inicial e principal com todos os ensaios clínicos, existiam mais estudos homeopáticos com alta qualidade metodológica (19% vs. 8%) e, em ambos os grupos, os estudos com menor amostra e com pior qualidade metodológica apresentaram mais efeitos terapêuticos benéficos. Já a heterogeneidade foi menor nos ERCs homeopáticos, não atribuível ao acaso. O viés foi similar em ambos os grupos.

Ao limitar a análise aos estudos com melhor qualidade segundo um maior número de pacientes (8 para a homeopatia, 6 para a medicina convencional), a OR foi 0,88 (IC95%: 0,65-1,19) para os ERCs homeopáticos e 0,58 (IC95%: 0,39-0,85) para os ERCs convencionais (no caso, OR < 1 foi definida como efeito benéfico). Considerando a presença de viés, os autores concluíram que existia “evidência fraca a favor do efeito específico dos remédios homeopáticos, mas forte evidência a favor de efeitos específicos das intervenções convencionais. **Isso é compatível com a noção de que os efeitos clínicos da homeopatia são efeitos placebo”** (grifo da autora).

As 2 últimas metanálises foram coordenadas por Mathie, em 2014 e 2017 [12,13], abrangendo ERCs com homeopatia individualizada e não individualizada, respectivamente, para qualquer condição clínica. A primeira revisão analisou 32 ERCs, correspondendo a 24 condições clínicas diferentes, e a segunda 75 ERCs, correspondendo a 48 condições diferentes, com mediana de n = 43,5 e n = 62,5 pacientes por estudo, respectivamente. Em ambos os casos, os estudos de alta qualidade metodológica representaram uma considerável minoria, apenas 3 em cada estudo.

Na primeira revisão, 22 ERCs tiveram dados extraíveis para metanálise. A OR combinada foi 1,53 (IC95%: 1,22-1,91; p < 0,01), favorável para a homeopatia. Não houve evidência de viés de publicação. Ao se analisar o subgrupo de ERCs com evidências confiáveis, a OR combinada foi 1,98 (IC 1,16-3,38; p = 0,013). Segundo os autores, os resultados indicaram que **os medicamentos prescritos através de homeopatia individualizada podem ter pequenos efeitos terapêuticos específicos** (grifo da autora).

Na segunda revisão, 54 ERCs tiveram dados extraíveis para metanálise. A diferença média padronizada – DMP - geral foi de -0,33 (IC95%: -0,44 a -0,21; p < 0,001), com redução para 0,16 (IC95%: -0,31 a -0,02) depois de ajuste para viés de publicação. Aqui convém lembrar que DMP é uma medida do tamanho do efeito que se aplica nos casos em que diversos estudos avaliam um mesmo desfecho, mas de maneiras diferentes, pelo que é necessário padronizar os resultados numa escala uniforme antes que possam ser combinados [14]. Quando a melhora se associa com pontuações mais baixas na medida do desfecho, DMP < 0 indica o grau no qual o tratamento analisado

é mais eficaz que o placebo e, reciprocamente, $DMP > 0$ indica o grau no qual o tratamento analisado é menos eficaz que o placebo [15].

Depois do ajuste por viés de publicação, os autores concluíram que foi possível **rejeitar a hipótese nula, a saber, o desfecho principal de tratamento utilizando medicamento(s) homeopático(s) não individualizado(s) não pode ser distinguido do placebo no escopo completo de condições clínicas investigadas** (grifo da autora). Já na análise por subgrupo (ERCs de melhor qualidade), a DMP combinada diminuiu para um valor não significativo, -0,18 (IC95%: -0,46 a 0,09), indicando que **a homeopatia não individualizada não foi diferente do placebo com base em evidências confiáveis** (grifo da autora).

Também foi realizado um expressivo número de revisões sobre condições clínicas específicas. Uma análise de tais estudos, até meados de 2014, foi produzida pela Liga Médica Homeopática Internacional (LMHI) [3]. De acordo com a mesma, essas revisões encontraram resultados favoráveis para a homeopatia em: alergias e infecções de vias aéreas superiores, diarreia infantil, influenza, íleo pós-operatório, doenças reumáticas, rinite alérgica, vertigem e ansiedade. Dado que essa análise está disponível online, remetemos os leitores interessados à consulta direta: <http://www.lmhi.org/downloads/articles/lmhi-sc-framework-2014-june-15-2015.pdf>. No que segue, realizamos uma atualização dos dados de 2014 até a presente data.

Boehm et al. [16] realizaram um levantamento da bibliografia publicada sobre homeopatia na fibromialgia, localizando 10 relatos de caso, 3 estudos observacionais, 1 estudo clínico não randomizado e 4 ERCs. Ao submeter os últimos à metanálise, observaram que a homeopatia teve efeito na redução do número de pontos sensíveis (DMP: -0,42, IC95%: -0,78 a -0,05; $p= 0,03$), intensidade da dor (DMP: -0,54; IC95%: -0,97 a -0,10; $p= 0,02$) e fadiga (DMP: -0,47, IC95%: -0,90 a -0,05; $p= 0,03$) em comparação ao placebo. Sendo assim, os autores concluíram que existem **“bases suficiente para se discutir os possíveis benefícios da homeopatia para pacientes com fibromialgia”** (grifo da autora).

Banerjee et al. [17] analisaram ERCs envolvendo os efeitos de qualquer modalidade de tratamento homeopático na rinite alérgica, publicados até dezembro de 2015. Os desfechos primários foram: melhora dos sintomas e escore na qualidade de vida global. Foram localizados 11 estudos, dos quais 6 aplicaram isopatia e não foram considerados adequados para inclusão em metanálise. A qualidade geral dos estudos foi baixa e apenas 3 estudos, com qualidade variável, foram incluídos na metanálise, que revelou **resultados favoráveis para a homeopatia no alívio dos sintomas nasais** (risco relativo – RR: 1,48, IC95%: 1,24-1,77 e RR: 1,27, IC95%: 1,10-1,46, respectivamente) **e oculares** (RR: 1,55, IC95%: 1,22-1,80 e RR: 1,37, IC95%: 1,21-1,56, respectivamente) (grifo da autora). No entanto, os autores alertam que a qualidade metodológica baixa ou incerta das evidências demanda cautela na hora de se inferir conclusões sólidas.

Avaliando aspecto interessante, a ocorrência de eventos adversos com o tratamento homeopático também foi objeto de revisão sistemática e metanálise. Em 2016, Stub et al. [18] analisaram ERCs publicados entre 1995-2011, localizando 41 estudos, num total de 6.055 pacientes, sendo que 39 estudos foram incluídos na metanálise. Efeitos adversos foram relatados em 68% das publicações ($n= 28$), sem diferença significativa com o grupo controle (OR 0,99, IC95% 0,86-1,14). Em outras palavras, como

concluíram os autores, efeitos adversos são comumente relatados em estudos da homeopatia, sendo que **a proporção de pacientes com efeitos adversos é similar entre aqueles tratados com homeopatia e com medicação convencional** (grifo da autora).

Ensaio clínico randomizado e controlado (ERCs) recentes

Para completarmos esta descrição sumária dos ensaios clínicos em homeopatia, descrevemos a seguir os ERCs publicados desde 2014 até o presente momento, não incluídos no relatório da LMHI (Tabela 1).

Tabela 1. ERCs da homeopatia publicados de 2014 até a atualidade

Autor/ano	Modelo	Desfechos	Resultados
Teixeira et al., 2017 [19]	Estrogênio 6cH, 18cH e 24cH vs. placebo	Redução dos escores (EVA) global e parciais de dor pélvica associada à endometriose, Inventário de Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI) e qualidade de Vida (SF-36)	POSITIVO Redução do escore global no grupo homeopatia ($p < 0,001$); redução nos escores parciais de dismenorreia ($p < 0,001$), dor pélvica não cíclica ($p < 0,009$) e dor intestinal cíclica ($p < 0,001$); o grupo placebo não apresentou qualquer melhora. O grupo homeopatia apresentou melhora significativa no BDI e em 3 domínios do SF-36 (dor física, vitalidade e saúde mental); o grupo placebo não apresentou qualquer melhora
Sorrentino et al., 2017 [20]	Arnica montana 1000K vs. placebo	Volume de drenagem de sangue/soro, duração da drenagem, dor percebida e hematomas, dias de tratamento após mastectomia total para câncer de mama	MISTO Redução do sangramento e da formação de seroma ($p = 0,03$), sem diferença nos demais desfechos
Chaiet et al., 2016 [21]	Arnica montana vs. placebo	Extensão e intensidade de equimoses após rinoplastia com osteotomia	POSITIVO O grupo intervenção apresentou 16,2%, 39,2% e 20,4% de redução da extensão nos dias 2-3, 7 e 9-10 após a cirurgia, com significância estatística no dia 7 ($p = 0,097$); a intensidade das lesões aumentou 13,1% no dia 1, seguido de redução de 10,9% e 36,3% nos dias 7 e 9-10, com significância estatística no dia 9-10 ($p = 0,074$)
Alizadeh Charanabi et al., 2016 [22]	Homeopatia individualizada vs. placebo	Intensidade da dor (EVA) e qualidade de vida (SF-36); uso de analgésicos convencionais em dor menstrual moderada a severa	NEGATIVO Todos os desfechos melhoraram nos 2 grupos, sem diferença entre significativa entre ambos
Jacobs et	Xarope	Mudança nos sintomas de	MISTO

al., 2016 [23]	comercial homeopático vs. placebo, durante 3 dias	IVAS 1 hora depois da dose; escore combinado (secreção nasal, tosse, congestão e espirros) avaliados 2 vezes ao dia, durante 3 dias, numa escala de 4 pontos em crianças de 2 a 5 anos	Não teve diferença nos sintomas 1 hora depois da dose entre os grupos. Espirros, tosse e o escore combinado tiveram melhora significativa no grupo tratado com homeopatia nas 2 primeiras avaliações
Vilhena et al., 2016 [24]	9 medicamentos homeopáticos pré-selecionados vs. placebo	Prevenção de ganho de peso excessivo durante a gravidez em mulheres com transtornos mentais	MISTO Sem diferença no IMC basal e na semana 40 de gravidez. Apgar significativamente melhor aos 5 minutos no grupo tratado com homeopatia
Pedrero-Escala et al., 2016 [25]	Complexo homeopático adjuvante vs. Placebo, durante 3 meses	Evolução clínica (otoscopia pneumática e timpanometria) de crianças (2 meses a 12 anos) com otite média com efusão, tratadas com mucolíticos e corticoides inalatórios	MISTO Sem diferença na proporção de casos curados e frequência de efeitos adversos. O grupo homeopatia teve menos incidência de quadros respiratórios agudos (p= 0,009)
van Haselen et al., 2016 [26]	Tratamento convencional sintomático sob demanda vs. complexo homeopático (Influcid®) + tratamento convencional, durante 7 dias	Resolução da febre e sintomas de IVAS e Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21 (WURSS-21), em crianças	POSITIVO O grupo homeopatia precisou de menos medicação sintomática. Os sintomas se resolveram significativamente mais rápido (p= 0,0001). A proporção de crianças sem febre, após 3º dia, foi maior. Redução significativa do escore total de severidade WURSS-21 (p< 0,0001)
Siqueira et al., 2016 [27]	Complexo isopático vs. InfluoBio (H3N2 diluído na 30d) vs. placebo	Número de episódios de IVAS em 1 ano, em crianças de 1 a 5 anos	POSITIVO Teve diferença significativa entre os 2 grupos tratados com isopatia e o grupo placebo (p< 0,001). 30,5% das crianças no grupo placebo tiveram 3 ou mais episódios de IVAS/ano, vs. 1 no grupo InfluoBio e nenhuma no grupo do complexo isopático
Zafar et al, 2016 [28]	Chamomilla vs. pentazocina vs. Placebo	Dor no parto em mulheres grávidas saudáveis	NEGATIVO Sem diferença significativa entre os grupos
Morris et al., 2016 [29]	Fisioterapia padrão vs. complexo homeopático + fisioterapia padrão vs. placebo, durante 6 semanas	Intensidade da dor (EVA); Oswestry Disability Index; amplitude de movimento da coluna lombar; uso de analgésicos; pacientes de ambos os sexos, 45-75 anos, recebendo fisioterapia para osteoartrite	MISTO O grupo homeopatia foi significativamente superior em melhora da dor, funcionamento cotidiano e amplitude de movimento. Sem diferença no uso de analgésicos

Macias-Cortes et al., 2015 [30]	Homeopatia individualizada vs. fluoxetina vs. placebo	Depressão em mulheres peri- e pós-menopáusicas, Hamilton Rating Scale for Depression, Beck Depression Inventory (BDI), escala Greene, taxa de resposta (redução de 50% em relação ao escore basal); taxa de remissão depois de 6 semanas de tratamento	MISTO Homeopatia e fluoxetina melhoraram o escore na escala de Hamilton, em relação ao placebo. Nenhum tratamento modificou o escore no BDI. Só homeopatia melhorou o escore na escala de Greene em comparação ao placebo ($p=0,02$); não houve diferença entre os grupos na taxa de remissão; homeopatia e fluoxetina tiveram significativamente maior taxa de resposta ($p=0,0$)
Frass et al., 2015 [31]	Homeopatia individualizada coadjuvante	Estado geral de saúde e bem estar subjetivo em pacientes com câncer, sob tratamento antineoplásico padrão	POSITIVO Melhora significativa do estado geral de saúde no grupo homeopatia ($p < 0.005$) e bem estar subjetivo ($p < 0.001$)
Koley et al., 2015 [32]	Homeopatia individualizada vs. placebo	3 EVA (dor, rigidez e perda da função); escore na escala da Osteoarthritis Research Society International depois de 2 meses de tratamento, em pacientes com osteoartrite do joelho.	NEGATIVO Os escores diminuíram significativamente nos 2 grupos ($p < 0,05$), sem diferença entre ambos
Peckham et al., 2014 [33]	Cuidados usuais vs. homeopatia + cuidados usuais vs. escuta compreensiva + cuidados usuais	Severidade dos sintomas da síndrome do intestino irritável (SII) com 26 semanas de tratamento	MISTO ANCOVA interino ajustada por severidade dos da SII, idade e ocupação não detectou diferença significativa; o teste post-hoc revelou diferença significativa a favor da homeopatia comparada aos cuidados usuais isoladamente. 62,5% dos pacientes no braço homeopático apresentaram mudanças clinicamente relevantes no escore de severidade da SII (vs. 25,0% no braço cuidados usuais isoladamente)
Danno et al., 2014 [34]	China rubra 7cH + quinina vs. quinina isoladamente; alocação não cega	Frequência de efeitos adversos da quinina em mulheres com > 3 meses de gravidez diagnosticadas com malária (gota espessa)	POSITIVO Menor proporção de pacientes com efeitos adversos no grupo tratado com China rubra nos dias 0 e 6 (53,9% e 23,3%, respectivamente); a proporção de pacientes com efeitos adversos não mudou no grupo controle (85,9% e 82,5%, respectivamente). 72,4% das pacientes no grupo intervenção e 97,2% das pacientes no grupo controle apresentaram pelo

			menos 1 efeito adverso ($p < 0,0001$)
Chand et al., 2014 [35]	Tratamento anti-TB padrão + homeopatia individualizada vs. tratamento anti-TB padrão + placebo	Homeopatia coadjuvante no tratamento da TB pulmonar multirresistente: conversão do escarro, ganho de peso, VHS, Hb, Rx tórax	MISTO Sem diferença na conversão do escarro; maior ganho de peso ($p = 0,071$), redução da VHS ($p = 0,068$), aumento da Hb ($p = 0,440$) no grupo tratado com homeopatia; maior proporção de melhora no Rx tórax ($p = 0,002$); taxa de cura 11,4% mais elevada
Chauhan et al., 2014 [36]	Homeopatia individualizada vs. placebo, durante 18 meses	TSH e anticorpos antitireoideos (ATPO) em crianças com hipotireoidismo subclínico (HSC) e tiroidite autoimune (TAI)	POSITIVO Os valores de TSH retornaram à normalidade em maior proporção no grupo tratado com homeopatia ($p < 0,006$). Os valores de ATPO retornaram à normalidade em maior proporção no grupo tratado com homeopatia ($p < 0,05$). 8 crianças no grupo placebo (10,5%) evoluíram para hipotireoidismo clínico
Malapane et al., 2014 [37]	Complexo homeopático vs. placebo, durante 6 dias	Wong-Baker FACES Grading scale; mudança nos sinais e sintomas em crianças, 6 a 12 anos, com amigdalite viral aguda	POSITIVO O grupo tratado com homeopatia manifestou melhora significativa, em comparação aos controles, em: dor associada à amigdalite, dor na deglutição, eritema e inflamação faríngea a tamanho das amígdalas

TB, tuberculose; VHS, velocidade de hemossedimentação; Hb, hemoglobina; Rx, radiografia; EVA, escala visual analógica; IMC, índice de massa corporal; IVAS, infecção das vias aéreas superiores; TSH, hormônio tireoestimulante,.

Discussão

Das 7 metanálises existentes, 6 são favoráveis à homeopatia, enquanto só a de Shang et al. [11] atribuiu os efeitos clínicos da homeopatia ao efeito placebo. Essa única metanálise teve repercussão desmesurada, levando à afirmação de que “o fim da homeopatia” tinha chegado [38]. No entanto, foi seguida de duras críticas, que mencionamos aqui brevemente. Para uma análise mais detalhada das falhas metodológicas desse estudo, recomendamos o artigo de Eizayaga [39], disponível em português e espanhol nesta mesma revista (<http://aph.org.br/revista/index.php/aph/article/view/262/327>).

Linde e Jonas [40] salientam dois dentre vários “problemas fundamentais” na apresentação e discussão dos resultados. Em primeiro lugar, ausência de descrição dos estudos excluídos e ausência da avaliação da qualidade metodológica e OR de todos os ERCs incluídos no estudo, assim como os 8 estudos incluídos na análise final. Em segundo lugar, dada a abordagem de Shang et al. na análise combinada, a restrição aos estudos maiores produz resultados falso-negativos. Além disso, dado que a análise

principal foi apenas baseada em 8 e 6 estudos (possivelmente não pareados por doenças), o desfecho pode facilmente ser devido ao acaso.

Por sua vez, Walach et al. [41] apontam para o argumento de que o viés de estudos pequenos permeia toda a pesquisa clínica, o que seria um “golpe mortal” para a homeopatia, em vista de que as OR dos estudos maiores converge ao redor de zero, denunciando, novamente, a falta de descrição dos estudos analisados, como para poder se estabelecer se eram realmente representativos da homeopatia, como afirmaram Shang et al. Em contraposição, os 6 estudos de intervenções convencionais foram meticulosamente selecionados.

Por sua vez, Fisher et al. [42] questionam o pareamento dos estudos no quesito qualidade, na medida que foi superior nos estudos homeopáticos. Por outra parte, a conclusão de Shang et al. se baseia em apenas 8 ensaios clínicos, desconhecidos, perguntando “qual seria o resultados se os 21 estudos homeopáticos de alta qualidade tivessem sido incluídos?”. Além disso, Dantas [43] destaca o fato de que o argumento de Shang et al., no sentido de que o tamanho do estudo pode ser uma medida mais precisa da qualidade do estudo do que avaliações formais da qualidade, não tem qualquer fundamentação.

Sinteticamente, os problemas na metanálise de Shang et al. [11] podem ser resumidos, segundo Eizayaga [39], como se segue: 1) fundamentação preconceituosa: a homeopatia é implausível, portanto seus efeitos devem ter outras causas; 2) o fator determinante da qualidade metodológica é o tamanho do estudo; 3) os efeitos observados nos ERCs homeopáticos podem ser explicados através da combinação de deficiências metodológicas e viés nos relatórios, sendo que esses mesmos vieses não explicam os resultados dos ERCs convencionais; 4) seleção arbitrária dos estudos, com grande desequilíbrio, tornando-os não comparáveis, além da inclusão de 3 intervenções convencionais mais tarde proibidas pela Food and Drug Administration dos EUA; 5) subseleção arbitrária na metanálise final, descartando o critério inicialmente estabelecido pelos autores em utilizar ERCs pareados; 6) quando finalmente foram identificados os 8 ERCs homeopáticos utilizados, foi estabelecido que não poderiam ser considerados como representativos da homeopatia.

Um total de 19 ERCs sobre homeopatia, publicados de 2014 até o presente foram localizados na base PubMed. A única publicação disponível, a fim de realizar comparações, é um trabalho de 2015 de Mathie et al. [44], com um escopo mais amplo, com foco no período 1995-2015, objetivando a comparação com o estado da arte em 1994 [45].

A taxa anual identificada por nós (5,43 estudos/ano) é menor do que a indicada por Mathie et al. [44] de 10-12/ano, possivelmente porque limitamos nossa pesquisa à base PubMed e só consideramos estudos controlados (placebo, não tratamento, outro tratamento).

Pouco mais de um terço dos trabalhos testou homeopatia individualizada (n= 7; 36,8%), a vasta maioria utilizou homeopatia não individualizada/complexos, sendo que 1 estudo utilizou isopatia [27] e outro homeopatia semi-individualizada (pré-seleção de 9 medicamentos) [24]. Na análise de Matthie et al. [44], quase a metade dos estudos testaram homeopatia individualizada (45,30%).

Na nossa série, só 15,79% (3/19) dos estudos apresentaram resultados negativos, os demais tiveram resultados positivos (n= 8; 42,10%) ou mistos (n= 8; 42,10%), ou seja, pelo menos um dos desfechos considerados mostrou resultado positivo. Na série de Mathie et al. [44], 44,44% (16/36) apresentaram resultados positivos, 30,55% (11/36) negativos e 25,0% (9/36) foram inconclusivos. Esses dados sugerem a possível ocorrência de viés de publicação. Naturalmente, conclusões mais sólidas só poderão ser estabelecidas em revisões sistemáticas com análise de viés. Não houve diferença considerável entre resultado e tipo de homeopatia utilizada (individualizada, não individualizada, semi-individualizada ou isopatia).

Conclusões

Com base nas evidências disponíveis, levando-se em consideração apenas aquelas de maior nível (revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados e controlados), não se pode afirmar que os efeitos da homeopatia sejam exclusivamente efeito placebo. Ao contrário, efeitos específicos foram identificados. Na medida em que o mecanismo da ação da homeopatia vai se tornando cada vez mais plausível (cf. demais artigos publicados no presente dossiê), as dúvidas ainda existentes quanto à eficácia e efetividade clínica da homeopatia devem ser progressivamente resolvidas.

Referências

1. Bornhöft G, Matthiesen PF (eds). Homeopathy in healthcare: effectiveness, appropriateness, safety, costs. Berlin: Springer; 2011.
2. Oxford Centre for Evidence-based medicine. Levels of evidence (March 2009). Disponível em: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> Acesso em: 27/5/17.
3. Manchanda RK, ed. Scientific framework of homeopathy: evidence-based homeopathy. Revised edition after the 69th LMHI Congress. 2014. Disponível em: www.lmhi.org/downloads/articles/lmhi-sc-framework-2014-june-15-2015.pdf Acesso em 25/5/17.
4. Homeopathy Research Institute. CORE-Hom. Disponível em: <https://www.hri-research.org/resources/research-databases/core-hom/> Acesso em 25/5/17.
5. Kleijnen J, Knipschild P, Riet G ter. Clinical trials of homeopathy. *BMJ*. 1991;302:316-23.
6. Boissel JP, Cucherat M, Haugh M, Gauthier E. Critical review on the effectiveness of homeopathy: overview of the data from homeopathic medicine trials. Report to the Commission of European Communities. Brussels, 1996.
7. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JR. Evidence of clinical efficacy of homeopathy: a meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56:27-33.
8. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *The Lancet*. 1997;350(9081):834-43.
9. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):227-9.
10. Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J Altern Complement Med*. 1998;4(4):371-88.

11. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, 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.
12. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:142.
13. Mathie RT, Ramparsad N, Legg LA, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2017;6:63.
14. The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. Atualizado em março de 2011. Disponível em: http://handbook.cochrane.org/chapter_9/9_2_3_2_the_standardized_mean_difference.htm Acesso em: 25/5/17.
15. Faraone SV. Interpreting estimates of treatment effects. *PT*. 2008;33(12):710-711.
16. Boehm K, Raak C, Cramer H, Lauche R, Ostermann T. Homeopathy in the treatment of fibromyalgia: a comprehensive literature review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2014;22(4):731-42.
17. Banerjee K, Mathie RT, Costello EC, Howick J. Homeopathy for allergic rhinitis. *J Altern Complement Med*. 2017, Feb. 16, Epub ahead of print. doi: 10.1089/acm.2016.0310.
18. Stub T, Musial F, Kristoffersen AA, Alraek T, Liu J. Adverse effects of homeopathy, what do we know? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2016;26:146-63.
19. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:48-55.
20. Sorrentino L, Piraneo S, Riggio E, et al. Is there a role for homeopathy in breast cancer surgery? A first randomized clinical trial on treatment with Arnica montana to reduce postoperative seroma and bleeding in patients undergoing total mastectomy. *J Intercult Ethnopharmacol*. 2017;6(1):1-8.
21. Chaiet SR, Marcus BC. Perioperative Arnica montana for reduction of ecchymosis in rhinoplasty surgery. *Ann Plast Surg*. 2016;76(5):477-82.
22. Alizadeh Charandabi SM, Biglu MH, Yousefi Rad K. Effect of homeopathy on pain intensity and quality of life of students with primary dysmenorrhea: a randomized controlled study. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(9):e30902.
23. Jacobs J, Taylor JA. A randomized clinical trial of a homeopathic syrup in the treatment of cold symptoms in young children. *Complement Ther Med*. 2016;29:229-34.
24. Vilhena EC, Castilho EA. Homeopathic treatment of overweight and obesity in pregnant women with mental disorders: a double-blind, controlled clinical trial. *Altern Ther Health Med*. 2016;22(53):14-22.
25. Pedrero-Escalas MF, Jimenez-Antolin J, Lassaletta L, Diaz-Saez G, Gavilan J. Hospital clinical trial: homeopathy (Agraphis nutans 5CH, Thuja occidentalis 5CH, Kalium muriaticum 9CH and Arsenicum iodatum 9CH) as adjuvant, in children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;88:217-23.
26. van Haselen R, Thinesse-Mallwitz M, Maidannyk V, et al. The effectiveness and safety of a homeopathic medicinal product in pediatric upper respiratory tract infections with fever: a randomized controlled trial. *Glob Pediatr Health*. 2016;3:2333794X16654851.
27. Siqueira CM, Homsani F, da Veiga VF, et al. Homeopathic medicines for prevention of influenza and acute respiratory tract infections in children: blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2016;105(1):71-7.

28. Zafar S, Najam Y, Hafeez A. A randomized controlled trial comparing pentazocine and Chamomilla recutita for labor pain relief. *Homeopathy*. 2006;105(1):66-70.
29. Morris M, Pellow J, Solomon EM, Tsele-Tebakang T. Physiotherapy and a homeopathic complex for chronic low-back pain due to osteoarthritis: a randomized controlled pilot study. *Altern Ther Health Med*. 2016;22(1):48-56.
30. Macias-Cortes EC, Llanes-Gonzalez L, Aguilar-Faisal L, Asbun-Bojalil J. Individualized homeopathic treatment and fluoxetine for moderate to severe depression in peri and postmenopausal women (HOMDEP-MENOP study): a randomized, double-dummy, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118440.
31. Frass M, Friehs H, Tallinger C, et al. Influence of adjunctive homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients: a pragmatic randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2015;23(3):309-17.
32. Koley M, Saha S, Ghosh S. A double-blind, randomized, placebo-controlled feasibility study evaluating individualized homeopathy in managing pain of knee osteoarthritis. *J Evid Based Complement Altern Med*. 2015;20(3):186-91.
33. Peckham EJ, Retton C, Raw J, et al. Interim results of a randomized controlled trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome. *Homeopathy*. 2014;103(3):172-7.
34. Danno K, Rerolle F, de Sigalony S, Colas S, Terzan L, Bordet MF. China rubra for side-effects of quinine: a prospective, randomised study in pregnant women with malaria in Cotonou, Benin. *Homeopathy*. 2014;103(3): 165-71.
35. Chand KS, Manchanda RK, Mittal R, Batra S, Banavaliker JN, De I. Homeopathic treatment in addition to standard care in multi drug resistant pulmonary tuberculosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2014;103(2):97-107.
36. Chauhan VK, Manchanda RK, Narang A, et al. Efficacy of homeopathic intervention in subclinical hypothyroidism with or without autoimmune thyroiditis in children: an exploratory randomized controlled study. *Homeopathy*. 2014;103(4):224-31.
37. Malapane E, Solomon EM, Pellow J. Efficacy of a homeopathic complex on acute viral tonsillitis. *J Altern Complement Med*. 2014;20(11):168-73.
38. Editorial. The end of homeopathy. *Lancet*. 2005;366(9487):690.
39. Eizayaga J. The Lancet e o proclamado fim da homeopatia: revisão crítica da publicação de Shang et al (2005) e dos artigos relacionados subsequentes. *Rev Homeop*. 2013;16:17-38.
40. Linde K, Jonas W. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005;366(9503):2081-2.
41. Walach H, Jonas W, Lewith G. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005;366(9503):2081.
42. Fisher P, Berman B, Davidson J, Reilly D, Thompson T. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005;366(9503):2082-3.
43. Dantas F. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005;366(9503):2083.
44. Mathie RT. Controlled clinical studies of homeopathy. *Homeopathy*. 2015;104:328-32.
45. Haidvogel M. Clinical studies of homeopathy: the problem of a useful design. In: Endler, Schulte, ed. *Ultra high dilution physiology and physics*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994, pp. 121-28.