

# Avaliação dos ensaios clínicos homeopáticos na área das doenças infecciosas e parasitárias

## *Assessment of homeopathic clinical trials on infectious and parasitic diseases*

Êrika F. Rosas C. da Silva,<sup>1</sup> Antonio S. Tempesta,<sup>1</sup> Tiago F. Ribeiro,<sup>2</sup>  
Oswaldo de S. Leal,<sup>1</sup> Martha S. Martinez-Silveira<sup>3</sup> e José Tavares-Neto<sup>2</sup>

### Resumo

Dentre os ensaios publicados sobre medicamentos homeopáticos na literatura não foi encontrada avaliação adequada sobre a qualidade dos mesmos. Isso motivou este estudo, baseado no levantamento bibliográfico de ensaios com portadores de doença infecciosa ou parasitária. Na avaliação da qualidade dos ensaios foi usada a escala de Jadad modificada, com pontuação entre 0 a 9 pontos. Dos 132 artigos, apenas 18 (13,6%) observaram os critérios de inclusão deste estudo e entre esses houve boa concordância ( $K=0,76$ ) na avaliação de dois examinadores externos. Considerando a pontuação mediana (=5), 55,6%, – dos ensaios, foram classificados como bons os com limites de pontos entre 5 a 9. Mesmo com o aperfeiçoamento da escala aplicada, necessita-se de mais estudos nessa área e mais rigorosos.

### Palavras-chaves

Homeopatia, ensaios clínicos, doenças infecciosas e parasitárias, revisão.

### Introdução

O estatuto da homeopatia é controvertido desde sua formulação inicial.<sup>1,2,3,4</sup> Uma das possibilidades de reverter esse quadro é a realização de bons ensaios clínicos, que levem em conta, simultaneamente, as especificidades dessa abordagem médica. No presente estudo, o ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego é amplamente utilizado, pois teria vantagens que permitiriam neutralizar diversos vieses, de modo que, poder se-ia inferir, com um razoável grau de certeza, que os resultados clínicos estão associados à intervenção sob estudo.<sup>3,5,6,7,8</sup>

Graças ao recente desenvolvimento das técnicas de pesquisa, manejo e acesso a dados bibliográficos, as revisões sistemáticas de ensaios clínicos com medicamentos homeopáticos têm-se tornado mais frequentes.<sup>1,2,3,5,10,11,13,15-20,21,21,22,23</sup> Entretanto, essas não estabelecem, com propriedade, a qualidade metodológica dos estudos. No campo específico das moléstias infecciosas e parasitárias, não foram localizados estudos de revisão ou meta-análise que avaliem ensaios clínicos com medicamentos homeopáticos. Esse é o motivo desta revisão sistemática, que procurou estimar a qualidade dos ensaios clínicos sobre medicamentos homeopáticos em pacientes portadores de moléstias infecciosas ou parasitárias.

### Metodologia

Procurou-se por revisões sistemáticas de ensaios clínicos com

### Summary

*Among the clinical trials with homeopathic remedies published in the literature, it was not found an adequate evaluation of their quality. This was the reason for the present study, performed on clinical trials involving patients with infectious or parasitary diseases. Literature was reviewed on electronic data-bases, reference lists of the selected studies, specialists and institutions were consulted. In the evaluation of the quality of the selected studies it was employed a modified scale of Jadad, ranging from 0 to 9. From 132 trials selected, only 18% met the criteria of inclusion; among them, there was good concordance ( $K=0.76$ ) in the assessment by 2 external reviewers. Considering the median punctuation (=5), 55.6% of the trials were considered of good quality, with limit values between 5 and 9. Even taken into account the need to improved the scale employed, the results indicate the need of further and more methodologically rigorous studies in this field.*

### Key-words

*Homeopathy, clinical trials, infectious diseases, parasitic diseases, review.*

### Introduction

*The status of homeopathy is controverse since its inception.<sup>1,2,3,4</sup> A possibility to change this situation is the performance of high quality clinical trials which take the specificities of this medical approach into account. Currently the randomized, controlled, double-blind clinical trial is widely employed, as it would neutralize several kinds of bias, thus, it would allow to reasonably infer that clinical outcomes are related to the intervention under study.<sup>3,5,6,7,8</sup>*

*Due to the recent development of new techniques for research, analysis and access to bibliographical data, systematic reviews of clinical trials employing homeopathic remedies have become more frequent.<sup>1,2,3,5,10,11,13,15-20,21,21,22,23</sup> However, they not properly assess the methodological quality of the trials. In the specific field of infectious and parasitic diseases, it could not be located review or meta-analysis studies appraising clinical trials with homeopathic remedies. This is the reason for the present systematic review, which sought to evaluate the quality of clinical trials with homeopathic remedies.*

### Methodology

*Systematic reviews of clinical trials with homeopathic remedies in*

1. Fundação Hospital Estadual do Acre e Curso de Medicina da Universidade Federal do Acre, Rio Branco, AC, erikarosasfarma@uol.com.br.

2. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

3. Instituto de Ciência da Informação, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA. Auxílio: CNPq, PET-Medicina, FAPESB.

medicamentos homeopáticos em portadores de moléstias infecciosas e parasitárias, e publicados até 2 de outubro de 2005 nas bases de dados MedLine, Embase, Lilacs, Homeoindex, Web of Science, Hom-Inform e da Cochrane Library. Foram também consultadas outras fontes de informação, como: revistas ou periódicos não-indexados; especialistas em homeopatia; associações especializadas (Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas e Associação Paulista de Homeopatia); além da busca ativa às referências bibliográficas citadas nos estudos selecionados.

As palavras-chave utilizadas foram: *homeopathy or homoeopathy, parasitosis or parasite or parasitic diseases, infection or infectious diseases or communicable disease or bacterial infections or mycoses e clinical trials or randomized controlled trial or blind or placebo*.

Os estudos identificados foram classificados em pré-selecionados ou não e, após, em incluídos ou excluídos, de acordo com os seguintes critérios: estudos intervencionais, somente sob a forma de ensaio clínico em humanos, com emprego de medicamento homeopático e quando a situação clínica se tratava de alguma doença infecciosa ou parasitária. O ensaio clínico deveria ter sido publicado em uma das línguas previamente estabelecidas (inglesa, francesa, italiana, espanhola ou portuguesa).

Os critérios de exclusão foram: tratamento profilático como objetivo do estudo; pesquisa de patogenias; grupos de estudo não constituídos por portadores de doença infecciosa ou parasitária; estudo sem critérios definidores (clínicos, epidemiológicos e de laboratório ou exame por imagem) do diagnóstico da doença de etiologia infecciosa ou parasitária; relatos de caso(s) ou série de casos; trabalhos de conclusão de curso de pós-graduação (tese ou dissertação) ou de especialização ou de graduação (monografia); resumo de trabalho publicado em anais de evento científico ou em periódico especializado; e publicação em língua não incluída entre as estabelecidas.

Quando o resumo da publicação estava disponível na base eletrônica, foi realizada a pré-seleção baseada nos critérios de inclusão e exclusão. Em caso de dúvida, ou se o resumo não era esclarecedor, uma cópia completa do artigo foi solicitada à biblioteca de referência. De igual modo, os artigos pré-selecionados também foram solicitados às bibliotecas nacionais e estrangeiras.

Concluída a pré-seleção, todos os artigos selecionados foram integralmente lidos, e, por meio de formulário-padrão, observou-se se eles cumpriam todos os critérios de seleção e se a metodologia utilizada observava todos os critérios de inclusão e exclusão.

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

Segundo Jadad et al.,<sup>24</sup> a avaliação da qualidade dos ensaios clínicos pode ser feita por marcadores individuais, listas ou escalas. Existem mais de 30 listas de critérios, porém os de Jadad são os mais difundidos e os únicos validados.<sup>25</sup> Na intenção de aperfeiçoar o instrumento de avaliação, foram adicionadas quatro perguntas à escala de Jadad, originalmente com cinco perguntas, sobre: 1) propriedade dos critérios de inclusão adotados na publicação; 2) referência a propriedade dos critérios de exclusão; 3) observância dos aspectos fundamentais da terapêutica homeopática; e 4) presença ou não de co-intervenções no estudo publicado.

*patients suffering from infectious and parasitic diseases published until October, 2th, 2005 were researched in the following data-bases: MedLine, Embase, Lilacs, Homeoindex, Web of Science, Hom-Inform and Cochrane Library. Other sources of information were consulted, such as non-indexed journals, homeopathic practitioners, homeopathic associations (Brazilian Association of Homeopathic Pharmacists; São Paulo State Homeopathic Association) and active search of the references quoted in the selected studies.*

*Keywords were: "homeopathy or homoeopathy" and "parasitosis or parasite or parasitic diseases" or "infection or infectious diseases or communicable disease or bacterial infections or mycoses" and "clinical trials or randomized controlled trial or blind or placebo".*

*Studies were classified as preselected or not, and later, in included or excluded, according to the following criteria: interventional studies exclusively as clinical trials in humans, employing homeopathic remedies in infectious or parasitic diseases; trials ought to have been published in any of the languages previously established (English, French, Italian, Spanish, Portuguese).*

*Criteria of exclusion were one or more of the following: prophylactic treatment as the aim of a study; pathogenetic provings; non infectious or parasitic disease; lack of defining criteria (clinical, epidemiologic, laboratorial, image diagnosis) for the diagnosis of the disease; case or series of cases studies; graduate dissertations; abstracts published in annals or specialized journals; language other than the established.*

*Papers with an abstract available in one of the electronic data-bases were preselected according to the inclusion and exclusion criteria. When the abstract was lacking or inconclusive, a copy of the full paper was required from the reference library. Equally, copies of the preselected papers were required to libraries in Brazil and abroad.*

*All selected articles were carefully read and a record was made in a standardized form<sup>22</sup> to establish if all the inclusion criteria were met.*

*In the next stage, a data-base was generated, including the relevant bibliography references quoted in each article selected or not, but including exclusively those not found in the electronic data-bases. The new references were researched, according to the procedure described above.*

*According to Jadad et al.,<sup>24</sup> the evaluation of the quality of clinical trials might be accomplished according to individual markers, lists or scales. There currently exist more than 30 lists of such criteria, however Jadad's are the most used and the only validated.<sup>25</sup> In order to improve the evaluation instrument, 4 questions were added to Jadad's 5-question scale, concerning: 1) fitness of the inclusion criteria adopted in a trial; 2) reference to the adequacy of exclusion criteria; 3) observance of homeopathic principles; 4) presence of co-interventions.*

Para cada pergunta com resposta positiva, foi acrescido um ponto; quando negativa não somava ponto, e tampouco quando não era possível determinar a resposta.<sup>24</sup> A escala de Jadad estabelece a subtração de um ponto nos casos de resposta não claramente estabelecida ou descrita sobre os critérios de randomização da amostra ou de mascaramento. Portanto, na avaliação de cada ensaio selecionado, a pontuação recebida poderia variar de 0 a 9 pontos, sendo o limite máximo (=9) quando cada uma das 9 perguntas recebeu a maior (=1) pontuação.

Devido à importância do mascaramento na avaliação,<sup>24</sup> e da respectiva pontuação de cada trabalho selecionado, foram selecionados dois examinadores externos ("A" e "B") entre acadêmicos do curso de medicina com fluência na língua inglesa. Esses avaliadores encontravam-se geograficamente separados e também "cegos" sobre as seguintes informações de cada artigo publicado: nome dos autores e instituição a qual pertenciam; veículo de publicação (jornal, revista, etc.); data de publicação; fontes de financiamento; referências bibliográficas; e agradecimentos. Numa primeira etapa, a escala de Jadad modificada foi utilizada isoladamente pelos dois examinadores, após ter sido explicado aos mesmos, também de modo isolado, o instrumento da análise e as diversas estratégias à aferição de cada tópico a ser examinado. Numa etapa posterior, foi adotada a ficha de consenso para as respostas discordantes.<sup>22</sup>

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

Os dados foram registrados na planilha do programa SPSS 9.0®. Nas análises univariadas para estimativa da boa qualidade metodológica de cada estudo, foram considerados os resultados da análise padrão-ouro com valores iguais ou superiores ao da mediana. Para estimar o grau de concordância da pontuação dos examinadores "A" e "B", foi usado o índice Kappa,<sup>7</sup> sendo considerado como de boa concordância se o resultado for entre 0,61 a 0,80.

## Resultados

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

Após análise dos 132 artigos pré-selecionados foram incluídos apenas 18 ensaios clínicos (13,6%) (Quadro 1). Os outros 114 (86,4%) artigos foram excluídos pelos seguintes motivos: 69 (60,5%) não eram ensaios clínicos, mas relato(s) de caso ou série de casos; 14 (12,3%) foram publicados em língua não-incluída neste estudo (12 alemães e dois russos); oito (7%) estudaram não-humanos; sete (6,1%) não foram localizados nos respectivos periódicos das bibliotecas de referência, considerando o registro da referência bibliográfica em uma ou mais fontes de informação; cinco (4,4%) tinham grupos de estudo com portadores de doença não-infecciosa ou não-parasitária; cinco (4,4%) foram publicados em dois periódicos distintos (só um deles foi considerado); em três (2,6%) o objetivo era a profilaxia da infecção ou doença; um (0,9%) era com

*To each question with a positive answer 1 point was added; when negative, no point was added and neither when the answer was indeterminate.<sup>24</sup> Jadad's scale establishes the subtraction of 1 point when the answer on the criteria of randomization of samples or masking is not clearly established or described. Thus, the score of each selected trial may vary from 0 to 9; the highest limit (=9) corresponds to the situation in which each of the 9 questions received the highest punctuation (=1).*

*Due to the importance of masking in evaluation,<sup>24</sup> and of the respective score of each selected paper, 2 external reviewers, A and B were selected among medical school academicians proficient in the English language. These reviewers were geographically isolated and "blind" concerning the following information on each paper: name of authors and institutional affiliation; vehicle of publication; date of publication; financial sources; bibliographical references; acknowledgments. In a first stage, Jadad's scale was independently used by each reviewer; later, a consensus form was adopted for discordant answers.<sup>22</sup>*

*Independently from the blind analysis of both reviewers, the study gold-standard was performed, from conjoint discussions with 2 other members of the team, more experienced in scientific methodology.*

*Data were recorded in the clipboard of SPSS 9.0®. In the univariate analysis for the assessment of the methodologic quality of each study, the results of the gold-standard analyses with values equal or higher than the median were considered. In order to assess the degree of concordance between reviewers A and B, the Kappa index was employed,<sup>42</sup> considering as good concordance values between 0.61 and 0.80.*

## Results

*128 (97%) papers were located in one or more of the researched databases; 4 (3%) papers were located among the bibliography references quoted in one or more of the former. All bibliography references quoted by other sources corresponded to one of the 132 papers previously located. No paper was located in non-indexed journals.*

*After analysis, from the 132 papers, only 18 (13.6%) clinical trials were selected (Graphic 1); 114 (86.4%) papers were excluded, due to the following reasons: 69 (60.5%) were not clinical trials, but case or series of cases studies; 14 (12.3%) were published in languages not included in this study (12 in German and 2 in Russian); 8 (7%) concerned non humans; 7 (6.1%) could not be located in the journals of the reference library; 5 (4.4%) were not directed to infectious or parasitic diseases; 5 (4.4%) were published in 2 different journals (only 1 was considered); 3 (2.6%) aimed at the prophylaxis of infectious disease; in 1 (0.9%) the treatment was phytotherapeutic; 1 (0.9%) was not published and could not be located; 1 (0.9%) was lost by the reference library.*

*The result of the evaluation considered as gold-standard in each selected trial is described in the last column of Graphic 1. In general, the answers with the smallest number of positive answers (=1) referred to the method of randomization (reviewers: 33.3%; gold-standard: 17.8%) and co-interventions (reviewers: 16.7%; gold-standard: 16.7%).*

*As the evaluation instrument included 9 questions and 18 papers were included, the total of answers was 162 (Table 1), the global ratio of concordance between the 2 reviewers was 85.2% (138 equal answers) and Kappa index (=0.7602) of good concordance. Table 2 shows the comparison of the gold-standard analysis to the performed by the*

medicamento não homeopático, mas fitoterápico; um (0,9%) não foi publicado e não foi possível a sua recuperação; e um (0,9%) foi extraviado na biblioteca de referência.

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

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

Apenas em quatro artigos<sup>c,o,p,r</sup> (22,2%) houve pleno consenso das respostas dos dois examinadores externos; em sete houve uma pergunta com respostas discordantes<sup>d,f,i,j,k,m,q</sup>; em seis, duas respostas foram discordantes<sup>sa,e,g,h,l,n</sup> e um artigo<sup>b</sup> teve cinco respostas sem consenso entre os examinadores. Portanto, totalizando 24 (14,8%) respostas com discordância entre os dois examinadores.

Todos os 18 artigos selecionados (Quadro 1) foram publicados entre 1985 a 2005, sendo 14 (78,8%) antes do ano 2000. Nesses 18 ensaios clínicos, os limites da pontuação total variaram de 0 a 9 (Quadro 1), sendo a moda 7, a média 4,72 e a mediana 5. Dez artigos<sup>c,d,e,i,j,l,m,n,o,p</sup> (55,6%) alcançaram pontuação igual ou superior à mediana ( $\geq 5$ ), sugerindo a boa qualidade metodológica dos mesmos. Entre esses, oito<sup>c,d,e,i,m,n,o,p</sup> descreveram desfecho positivo ou eficácia da resposta terapêutica.

Dez trabalhos<sup>a,c,e,f,g,i,j,k,m,p</sup> utilizaram homeopatia individualizada e entre esses apenas três<sup>g,k,p</sup> não fizeram co-intervenções. Sendo assim, apenas um<sup>p</sup> (5,6%) observou os princípios da homeopatia e também alcançou a pontuação máxima (Quadro 1); no entanto, nesse artigo, a amostra é heterogênea com sujeitos da pesquisa portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a outra parte constituída de doentes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS/SIDA).

Por outro lado, o agente etiológico da doença investigada não foi devidamente esclarecido em dois artigos.<sup>c,k</sup> Em outros dois,<sup>m,n</sup> os critérios definidores do diagnóstico foram exclusivamente clínicos, e uma deles<sup>m</sup> incluiu crianças de ampla faixa etária com infecções respiratórias altas e baixas. Quatro<sup>a,f,g,i</sup> (22,2%) estudos avaliaram o medicamento homeopático em casos de otite média aguda, também com diagnóstico fundamentado exclusivamente em critérios clínicos e sem investigação microbiológica, e duas dessas investigações<sup>f,g</sup> também incluíram crianças de ampla faixa etária, inclusive adolescentes.

Entre aquelas oito publicações<sup>a,c,f,g,i,j,k,m,n</sup> com distorção nos critérios diagnósticos ou nas características da amostra, quatro<sup>c,i,m,n</sup> foram previamente consideradas como de boa qualidade metodológica e, com sua exclusão, a frequência dessa categoria de qualidade passaria de 55,6% (10/18) para 33,3% (6/18).

2 reviewers, A and B, with a good global ratio of concordance, 84.6% (137 equal answers; Kappa index=0.7487) and 79% (128 equal answers; Kappa index=0.6671), respectively.

Only in 4 (22.2%) papers<sup>c,o,p,r</sup> there was full consensus between the answers of 2 external reviewers; in 7 there was 1 question with discordant answers<sup>d,f,i,j,k,m,q</sup>; in 6, 2 answers were discordant<sup>sa,e,g,h,l,n</sup> 1 paper<sup>b</sup> had 5 non consensual answers. Thus, there was disagreement in 24 (14.8%) answers between the two examiners.

All 18 selected articles were published between 1985 and 2005, 14 (78.8%) before 2000. The limits of total score varied between 0 to 9 (Graphic 1), with mode = 7, mean = 4.72 and median = 5. In 10 papers<sup>c,d,e,i,j,l,m,n,o,p</sup> (55.6%) the score was equal or higher than the mean ( $>5$ ), suggesting a high methodologic quality. Among these, 8<sup>c,d,e,i,m,n,o,p</sup> described a positive therapeutic outcome.

10 trials<sup>a,c,e,f,g,i,j,k,m,p</sup> employed individualized homeopathy; among these, only 3<sup>g,k,p</sup> did not use co-interventions. Thus, only 1 trial<sup>p</sup> both observed the homeopathic principles and attained the highest score (Graphic 1). However, the sample in this trial was heterogeneous, including carriers of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and sufferers from Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS).

On the other hand, the etiologic agent of the disease under study was not duly defined in 2 papers<sup>c,k</sup>. In 2 trials<sup>m,n</sup>, the criteria defining the diagnosis were exclusively clinic; one of them<sup>m</sup> included children in a wide age range suffering from upper and lower airway infections. 4<sup>a,f,g,i</sup> (22.2%) studies assessed the homeopathic treatment in cases of middle ear infection, also exclusively diagnosed through clinical criteria, without microbiological investigation; 2<sup>f,g</sup> also included children in a wide age range, including teenagers.

Among the 8<sup>a,c,f,g,i,j,k,m,n</sup> papers with distortion in the diagnostic criteria or the features of the sample, 4<sup>c,i,m,n</sup> were previously considered as high methodological quality; their exclusion would decrease the frequency of this category from 55.5% (10/18) to 33.3% (6/18).

### Discussão e conclusões

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

Não deve ser desconsiderada a exclusão de 14 publicações pré-selecionadas, escritas nas línguas alemã ou russa, mas em virtude da impossibilidade de tradução confiável foi mantida a restrição para esses idiomas. Entretanto, esses 14 artigos excluídos talvez tivessem alterado os resultados observados.

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

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

Em estudos futuros, é recomendável incluir para todos os itens, a alternativa da pontuação negativa (-1) quando o artigo descrever de forma inadequada ou incorreta o tópico sob análise do examinador, e não exclusivamente, como propuseram Jadad et al.,<sup>24</sup> naquelas perguntas sobre os critérios de randomização e de mascaramento (“cegamento”). Assim, seria evitada a elevada frequência da pontuação nula (=0) e alguns trabalhos não receberiam pontuação final proporcionalmente maior. Portanto, em futura revisão da escala de Jadad modificada, devem ser incluídos na Ficha de Avaliação da Qualidade dos Artigos as alternativas e os tópicos supracitados e aqueles introduzidos ou propostos neste trabalho.

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

Não foi objetivo deste estudo a avaliação da adequada resposta (desfecho) ao tratamento homeopático instituído; especialmente se for considerado que os 18 estudos abordaram diferentes doenças infecciosas ou parasitárias. Porém, a maioria dos artigos selecionados, de boa qualidade, descreveu desfechos positivos ou favoráveis. Por sua vez, a avaliação da eficácia de um medicamento homeopático requer a correta aplicação da teoria homeopática, com individualização e a ausência de co-intervenções medicamentosas. Dos 18 artigos selecionados, somente três <sup>S<sup>k</sup>,P</sup> apresentaram maior rigor quanto aos princípios homeopáticos (individualização e ausência de co-inter-

### Discussion and conclusions

*In the present study, the criteria of inclusion previously established were essential to attain the highest homogeneity among the 18 clinical trials selected and they also warranted the possibility of comparing them.*

*14 preselected papers, written in German or Russian, should have been considered, but due to the impossibility of a reliable translation, they had to be excluded. It is possible that the inclusion of these papers would have modified the results obtained.*

*Some interesting features were not included in the evaluation of the papers, such as: separate analysis of the masking criteria by the observer and the research subjects; calculus of the size of the sample; if there was a pilot study or not; adequate statistical analysis; criteria for the comparison of groups; bias due to drop-outs/excluded cases were included in the statistical analysis (principle of the intention to treat); correct description of the clinical outcome; approval by ethics committee; reference to the term of consent; description of the place and time of the study, among other indexes of high quality in clinical trials.*

*Such items were not included in the modified Jadad's scale. It is probable that if included, all papers assessed in the present study would have received very low, even null scores. Moreover, in the present study there was no limits in the time of publication, thus, if the items above would have been included, most of the oldest papers would have received the lowest scores, as such items began to receive more attention in recent years. It is advisable to take these items into account in future systematic review studies aimed at the evaluation of the quality of clinical trials.*

*It is also advisable to include the alternative of the negative score (-1) for all items, whenever an article inadequately or incorrectly describes a topic under the analysis of the observer, instead of exclusively, as Jadad et al.<sup>24</sup> suggested, in the questions on the criteria for randomization and masking. This new analysis strategy would avoid the high frequency of null score (=0), thus, some studies would not receive a proportionately higher final score. Therefore, in future revisions of the modified Jadad scale, the Form of Evaluation of the Quality of Papers ought to include the alternatives and items mentioned above, as well as the suggested in the present study.*

*No matter its limitations, the Jadad scale, together with the added modifications, might be considered valid, due to the good concordance between the 2 external reviewers, as well as between the latter and the gold-standard evaluation.*

*The present study did not aim to evaluate the adequacy of the clinical outcome, especially, as it be noted that the 18 studies approached different diseases. Most of them described positive or favorable outcomes, however, the assessment of the effectiveness of the homeopathic therapy requires its correct application, individualizing cases and excluding co-interventions. Among the 18 studies, only 3<sup>S<sup>k</sup>,P</sup> showed a stricter compliance to the homeopathic principles, and only 1<sup>P</sup> of them rated as high methodological quality. Yet, as mentioned above, the sample was heterogeneous, composed of non comparable groups. Taking all criteria into account, none of the 18 selected papers showed methodological rigor and observance of the homeopathic principles.*

*Nonetheless, when considering exclusively the adopted scale, more than half (55.6%) of the studies was classified as high quality. This frequency is smaller (33.3%) if the criteria of etiologic diagnosis and stricter inclusion criteria are taken into account.*

venções), e, entre esses, apenas um<sup>p</sup> foi caracterizado como de boa qualidade metodológica. Contudo, tinha amostra heterogênea, constituída por grupos não comparáveis entre si (portadores assintomáticos de HIV e doentes com AIDS). Portanto, observando esses critérios, nenhum dos 18 trabalhos selecionados apresentou rigor metodológico ou de princípios da homeopatia.

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

Por outro lado, entre as revisões sistemáticas do uso de medicamentos homeopáticos, a maioria não limitou a situação clínica e algumas até incluíram outras terapias (acupuntura e fitoterapia), além da homeopatia,<sup>16,18,20</sup> enquanto outras não avaliaram a qualidade dos estudos<sup>1,10,11,20</sup> e entre aquelas que o fizeram, nenhuma considerou como critérios de inclusão a boa qualidade metodológica ou a homeopatia individualizada. Apenas uma das revisões<sup>17</sup> aplicou como critério de qualidade a homeopatia individualizada. Outros autores<sup>2,3,17,23</sup> foram tão explícitos em sua opinião contrária à homeopatia que deixam dúvidas sobre a imparcialidade dos resultados. Alguns estudos de revisão<sup>17,23</sup> ainda incluíram, simultaneamente, ensaios clínicos sobre tratamento e profilaxia, comprometendo a homogeneidade da amostra. Essas revisões sistemáticas são mais confusas do que esclarecedoras, tornando o estudo dos ensaios clínicos com medicamento homeopático bastante mais complexo ou induzindo o examinador a supor ser a homeopatia uma verdadeira panacéia,<sup>29</sup> situação combatida por Atallah & Castro<sup>26</sup> e Verhagen et al.<sup>27</sup> Eles enfatizaram que, na revisão sistemática só devem ser inclusos estudos bem desenhados e conduzidos, com amostra representativa, com perdas de seguimento mínimas e análise estatística apropriada. No mesmo sentido, Chalmers, citado por Jadad et al.,<sup>24</sup> recomenda o mascaramento na avaliação da qualidade de ensaios clínicos, pois influenciar os resultados da revisão sistemática.

Pelos motivos já expostos, é até esperado o pequeno número de ensaios clínicos com o uso de medicamentos homeopáticos, especialmente ao comparar ao número com medicamentos convencionais publicados nas duas últimas décadas. Por outro lado, ao avaliar o tratamento homeopático com a metodologia aplicada ao tratamento convencional, sempre haverá o risco de se concluir que os resultados do primeiro são iguais ou semelhantes aos observados com placebo. Isso, em parte, ocorre porque no convencional o objetivo é a busca da ação medicamentosa direcionada a determinada doença, enquanto no homeopático é imperativo observar a individualidade e as peculiares características da teoria homeopática.

Em conclusão, neste estudo foi realizada a aplicação da escala de Jadad para avaliação de ensaios clínicos homeopáticos, que também mostrou aspectos que indicam a necessidade de aperfeiçoamento desse instrumento. Mesmo desconsiderando a análise das várias controvérsias, homeopatia x medicina convencional, não é possível deixar de constatar a carência qualitativa e quantitativa de ensaios clínicos com medicamento homeopático em doenças infecciosas ou parasitárias. No entanto, isso não pode ser mais uma justificativa para colocar o estudo da homeopatia em segundo plano ou como estratégia terapêutica de segunda linha. Em vista disso, e também pelo menor custo dos medicamentos homeopáticos,<sup>28</sup> é necessário, especialmente nos países em desenvolvimento, o fomento de mais estudos clínicos.

*On the other hand, most of the systematic reviews of the use of homeopathic remedies were not limited to the clinical situation, and some even included other therapies (acupuncture and phytotherapy) besides homeopathy,<sup>16,18,20</sup> while others did not assess the quality of the studies.<sup>1,10,11,20</sup> Among those which did, none considered as inclusion criteria neither high methodologic quality nor individualized homeopathy. Only 1<sup>17</sup> review included individualized homeopathy as a criterion. Other authors<sup>2,3,17,23</sup> were so explicit in their opinion adverse to homeopathy, that the impartiality of their results is doubtful. Some review studies<sup>17,23</sup> included simultaneously therapeutic and prophylactic trials, compromising the homogeneity of the sample. Thus, such systematic reviews are more confusing than enlightening, making the study of clinical trials with homeopathic remedies significantly more complex or inducing the reviewer to suppose that homeopathy is an actual panacea,<sup>29</sup> which was objected by Atallah & Castro<sup>26</sup> and Verhagen et al.<sup>27</sup> These authors stressed that in systematic reviews, only well designed and well conducted studies ought to be included, with representative samples, minimal drop-outs and proper statistical analysis. Similarly, Chalmers, quoted by Jadad et al., recommends masking in the evaluation of the quality of clinical trials, as this will influence the results of the systematic review.*

*Due to the reasons discussed, the small number of clinical trials with homeopathic remedies would even be expected, especially when compared to the number of studies of conventional remedies published in the last 2 decades. On the other hand, when evaluating the homeopathic treatment with the methodology applied to the conventional, the risk will always remain to infer that the results of the former are equal or similar to the obtained with placebo. This, in part, happens because in the conventional treatment, the aim is the evaluation of remedies directed to a certain disease, while in the homeopathic it is imperative to observe individuality and the specific features of the homeopathic theory.*

*To conclude, this study applied Jadad scale to the evaluation of homeopathic clinical trials, which also showed features that indicate the need to improve this instrument. Even not taking into account the analysis of several controversies, homeopathy versus conventional medicine, it is impossible not to mention the qualitative and quantitative lack of clinical trials with homeopathic remedies in infectious or parasitic diseases. On the other hand, this cannot anymore be invoked as a justification to dismiss the study of homeopathy nor to posit it as a second-rate therapeutic strategy. In front of this, and also due to the smaller cost of homeopathic remedies,<sup>28</sup> it is necessary to promote further clinical trials, especially in the underdeveloped countries.*

**Estudos clínicos/Clinical trials**

- a- Barnett ED, Levatin JL, Chapman EH, Floyd LA, Eisenberg D, Kaptchuk TJ, et al. Challenges of evaluating homeopathic treatment of acute otitis media. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000; 19: 273-275.
- b- De TK. Studies on *Cynodon dactylon*, an indigenous drug in the treatment of amoebiasis. *Hahnemannian Homoeopathic Sandesh*. 1989; 13: 283-288.
- c- Erp VM, Brands M. Homeopathic treatment of malaria in Ghana: open study and clinical trial. *The British Homeopathic Journal*. 1996; 85: 66-70.
- d- Ferley JP, Zmirou D, D'Adhemar D, Balducci F. A controlled evaluation of a homeopathic preparation in the treatment of influenza like syndromes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1989; 27: 329-335.
- e- Frass M, Linkesch M, Banyai S, Resch G, Dielacher C, Löbi T, et al. Adjunctive homeopathic treatment in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in an intensive care unit. *Homeopathy*. 2005; 94: 75-80.
- f- Frei H, Thurneysen A. Homeopathy in acute otitis media in children: treatment effect or spontaneous resolution? *The British Homeopathic Journal*. 2001; 90: 180-182.
- g- Friese KH, Kruse S, Ludtke R, Moeller H. The homeopathic treatment of otitis media in children: comparisons with conventional therapy. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 35: 296-301.
- h- Gaucher C, Jeulin D, Peycru P, Amengual C. A double blind randomized placebo controlled study of cholera treatment with highly diluted and succussed solutions. *The British Homeopathic Journal*. 1994; 83: 132-134.
- i- Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2001; 2: 177-183.
- j- Kainz JT, Kozel G, Haidvogel, Smolle J. Homeopathic versus placebo therapy of children with warts on the hands: a randomized, double-blind clinical trial. *Dermatology*. 1996; 193: 318-320.
- k- Kumar A, Mishra N. Effect of homeopathic treatment on filariasis. *The British Homeopathic Journal*. 1994; 83: 216-219.
- l- Labrecque M, Audet D, Latulippe LG, Drouin J. Homeopathic treatment of plantar warts. *Canadian Medical Association Journal*. 1992; 146: 1749-1753.
- m- Lange-de-Klerk ESM, Blommers J, Kruijk DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effect of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *British Medical Journal*. 1994; 309: 1329-1332.
- n- Lecoq P. Les voies thérapeutiques des syndromes grippaux. *Cahiers de Biothérapie*. 1985; 87: 65-73.
- o- Papp R, Schuback G, Beck E, Burkard G, Bengel J, Lehl S, et al. Oscillococinum in patients with influenza-like-syndromes: a placebo-controlled double-blind evaluation. *The British Homeopathic Journal*. 1998; 87: 69-76.
- p- Rastogi DP, Singh VP, Singh V, Dey SK, Rao K. Homeopathy in HIV infection: a trial report of double-blind placebo controlled study. *The British Homeopathic Journal*. 1999; 88: 49-57.
- q- Subramanyam VR, Mishra N, Rai Y, Rakshit G, Pattnaik NM. Homeopathic treatment of filariasis: experience in an Indian rural setting. *The British Homeopathic Journal*. 1990; 79: 157-160.
- r- Torbicka E, Brzozowska-Binda A, Wilczynski J, Uzerowicz A. RSV infections in infants: therapy with a homeopathic preparation. *Biomedical Therapy*. 1998; 16: 256-260.

**Quadro 1 – Características dos ensaios clínicos incluídos neste estudo**

AUTOR	MOLÉSTIA	PONTUAÇÃO
Barnett et al. <sup>a</sup>	Otite média aguda	2
De TK <sup>b</sup>	Amebíase	1
Erp & Brands <sup>c</sup>	Malária (espécie?)	7
Ferley et al. <sup>d</sup>	Influenza	5
Frass et al. <sup>e</sup>	Sepsis	7
Frei & Thurneysen <sup>f</sup>	Otite média aguda	2
Friese et al. <sup>g</sup>	Otite média aguda	4
Gaucher et al. <sup>h</sup>	Cólera	3
Jacobs et al. <sup>i</sup>	Otite média aguda	7
Kainz et al. <sup>j</sup>	Verruga vulgar (mãos)/warts (hands)	7
Kumar & Mishra <sup>k</sup>	Filariose (espécie?)	2
Labrecque et al. <sup>l</sup>	Verruga vulgar (pés)/warts (feet)	7
Lange-de-Klerk et al. <sup>m</sup>	Infecções respiratórias	7
Lecoq <sup>n</sup>	Síndrome gripal/flu	5
Papp et al. <sup>o</sup>	Influenza	7
Rastogi et al. <sup>p</sup>	HIV e AIDS	9
Subramanyam et al. <sup>q</sup>	Filariose bancroftiana	0
Torbicka et al. <sup>r</sup>	Virus sincicial respiratório	4

**Tabela 1 – Distribuição da avaliação dos 18 dos ensaios clínicos, pelos dois examinadores externos (“A” e “B”), sobre os nove itens da escala de Jadad modificada.<sup>44</sup>**

Examinador B	Examinador A				TOTAL
	Sím	Não	NFPD*	NSA**	
Sim/Yes	78	2	4	0	84
Não/No	6	39	0	0	45
NFPD*	4	7	10	0	21
NSA**	0	1	0	11	12
TOTAL	88	49	14	11	162

(\*) NFPD, não foi possível determinar. / *Not possible to establish.*

(\*\*) NSA, não se aplicava essa pergunta, porque o método não foi aleatório ou não foi possível determinar se foi aleatório. / *Not applying.*

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

Examinador A	Padrão-ouro				TOTAL
	Sím	Não	NFPD*	NSA**	
Sim/Yes	76	8	3	1	88
Não/No	6	39	4	0	49
NFPD*	1	1	12	0	14
NSA**	1	0	0	10	11
TOTAL	84	48	19	11	162
Examinador B					
Sim/Yes	72	7	4	0	82
Não/No	8	33	2	0	44
NFPD*	3	7	13	1	24
NSA**	1	1	0	10	12
TOTAL	84	48	19	11	162

(\*) NFPD, não foi possível determinar. / *Not possible to establish.*

(\*\*) NSA, não se aplicava essa pergunta, porque o método não foi aleatório ou não foi possível determinar se foi aleatório. / *Not applying.*

## Calêndula Farmácia Homeopática

Medicamentos homeopáticos  
 Manipulação de fórmulas  
 Fitoterápicos  
 Essências Florais  
 Produtos Naturais

Site: [www.calendula.com.br](http://www.calendula.com.br) e-mail: [homeopatia@calendula.com.br](mailto:homeopatia@calendula.com.br)  
 Travessa Portugal, 19 - Santo André-SP - CEP 09040-020 - tel: 4438-6802 fax: 4438-2198

