



EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA HOMEOPÁTICA NA COVID-19



DR. MARCUS
ZULIAN TEIXEIRA

PARTE I

- Premissas para a elaboração de estudos epidemiológicos.
- Tipos de estudos epidemiológicos.
- Tipos de estudos epidemiológicos em homeopatia.



QUINTA-FEIRA - 11|JUNHO|2020
ÀS 20H (HORÁRIO DE BRASÍLIA)



<https://www.youtube.com/watch?v=EK7AFG2tLw0>

Epidemiologia Clínica Homeopática na COVID-19

Marcus Zulian Teixeira, PhD, FMUSP

Epidemiologia Clínica Homeopática na COVID-19 (Parte 1)

- Epidemiologia clínica: premissas para a elaboração de estudos epidemiológicos.
- Tipos de estudos epidemiológicos.
- Epidemiologia clínica homeopática: premissas para a elaboração de estudos epidemiológicos.
- Tipos de estudos epidemiológicos homeopáticos.

“Se um homem começar com certezas,
ele deverá terminar em dúvidas;
Mas se ele se satisfizer em começar com dúvidas,
ele deverá terminar em certezas”

(The Advancement of Learning, 1605)

Francis Bacon (1561-1626)

Filósofo rosacruz, cientista e ‘fundador da ciência moderna’
Autor do *Novum Organon* (retrata um novo ‘modelo experimental da ciência’)

Para que fazer
pesquisa
científica em
homeopatia?

Qual o objetivo
da pesquisa e
do método
científico?

A pesquisa baseada no método científico tem o intuito de **responder perguntas (“dúvidas”)**, ampliando o conhecimento do homem com **respostas que se aproximam da verdade (“certezas”)**.

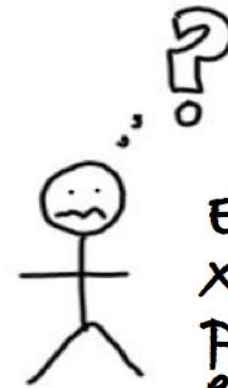
①



Observação

②

Pergunta

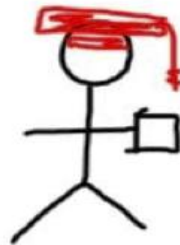


③

Pesquisa

④

Hipótese



⑤

Experimentação

⑥



Análise de
Dados



⑦

Conclusão

Verdade Científica e suas Determinantes

- A ciência busca a *verdade* (*certeza*), ou seja, “aquilo que está de acordo com a realidade dos fatos ou fenômenos”.
- A *verdade científica* é dinâmica e não absoluta (caráter transitório), pois novas informações e formas de abordar um mesmo problema são propostas a cada dia.
- A *busca pela verdade* envolve a *aplicação rigorosa do método científico* que, partindo de uma *hipótese* (*pergunta*), testa-a num experimento e, finalmente, aceita-a ou refuta-a.
- Assim sendo, o *método científico existe para responder perguntas* sobre as diversas dúvidas (*incertezas*) e buscar uma *aproximação da realidade dos fatos ou fenômenos*.

Verdade Científica e suas Determinantes

- Ao se testar uma hipótese através do método científico, procura-se **controlar todas as potenciais fontes de erros sistemáticos e aleatórios do estudo**, para que, ao final, seus resultados e conclusões possam ser considerados **válidos, reprodutíveis e seguros**.
- Dessa forma, podemos falar de **aproximação da verdade**, uma vez que a verdade absoluta é uma abstração.
- Portanto, a **verdade científica** pode ser definida como o resultado de uma observação empírica, controlados os erros sistemáticos e aleatórios do estudo:

verdade científica = 'observado' - 'erros sistemáticos e aleatórios'

“Quem pode falar das incertezas da medicina como arte?”

“A prática da medicina é arte baseada em ciência”

*“Medicina é uma ciência de incerteza e uma arte de
probabilidade”*

(Sir William Osler - Aphorisms from his bedside teachings and writings, 1950 - Epitomes)

William Osler (1849-1919)

Médico e professor de medicina, devoto da medicina humanística à beira-do-leito
Fundador da *Faculdade de Medicina e Hospital Johns Hopkins*

Pesquisa Científica em Homeopatia

■ Pesquisa Básica

Visa fundamentar cientificamente os pressupostos homeopáticos segundo mecanismos biológicos plausíveis
⇒ Busca responder perguntas (*incertezas*) sobre a 'plausibilidade biológica' do modelo homeopático.

■ Pesquisa Clínica

Procura responder às questões da prática clínica homeopática segundo as melhores evidências disponíveis
⇒ Busca responder perguntas (*incertezas*) sobre a 'plausibilidade clínica' do modelo homeopático.

*Mas para que
fazer pesquisa
científica em
homeopatia na
COVID-19?!”*

*“Eu sei que a
homeopatia funciona e
temos que aplicar logo
para toda a população,
pois os pacientes não
podem esperar!!!”*



Médico Homeopata

Série Especial: “A Homeopatia na Epidemia”



“Médico fala da expectativa do poder, até mesmo de cura, da homeopatia contra a Covid-19” (Dr. Euder Airon de Moraes, 22/05/20)

- Pergunta da jornalista ao **Secretário Municipal de Saúde de Belo Horizonte** (Prof. Dr. Jackson Machado Pinto): *“O que é necessário para uma ação coletiva em meio à pandemia?”*
- Resposta: *“... a incorporação de novos medicamentos ao SUS... necessita de aprovação no MS... após a realização de protocolos científicos que demonstrem a eficácia e a segurança da abordagem... etc.”*

“Conselho Municipal de Saúde discute uso da homeopatia no enfrentamento à pandemia em BH”

- “Um grupo de médicos recomendou nesta segunda-feira (01/06/20), durante uma reunião do **Conselho Municipal de Saúde de Belo Horizonte**, que a **prefeitura utilize a homeopatia para ajudar no enfrentamento à pandemia de Covid-19**. O medicamento sugerido seria usado para aumentar a imunidade da população e minimizar os sintomas da doença.”
- “Procurada pela reportagem, a **Secretaria Municipal de Saúde** informou que os médicos homeopatas dentro de seu quadro de profissionais dos centros de saúde podem atender o paciente e prescrever a medicação de acordo com seu julgamento clínico. **Mas, para inclusão do tratamento homeopático para distribuição geral à população da cidade de Belo Horizonte, esse procedimento necessita de aprovação, passando pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec), que autoriza a inclusão de medicamento no SUS** *(veja nota na íntegra abaixo)*.”

<https://www.hojeemdia.com.br/horizontes/conselho-municipal-de-sa%C3%BAde-discute-uso-da-homeopatia-no-enfrentamento-%C3%A0-pandemia-em-bh-1.789223>

“Conselho Municipal de Saúde discute uso da homeopatia no enfrentamento à pandemia em BH”

- “Importante lembrar que não há evidência científica de que qualquer substância possa prevenir contra o novo coronavírus. ‘É possível que o medicamento homeopático contribua para a imunidade das pessoas, mas chegar à conclusão de que isso vai contribuir na prevenção à Covid-19 me parece um pouco audacioso’, afirmou o professor Mateus Westin, da Faculdade de Medicina da UFMG. Ele lembra que os métodos da homeopatia não seguem os mesmos padrões científicos da alopatia”.

Epidemiologia Clínica:

premissas para a elaboração de
estudos epidemiológicos

Epidemiologia Clínica

- Epidemiologia

Ramo da medicina que estuda os diferentes fatores que intervêm na difusão e na propagação de doenças, sua frequência, seu modo de distribuição, sua evolução e a colocação dos meios necessários à sua prevenção.

- Epidemiologia Clínica

Enquanto a **epidemiologia** estuda a distribuição e os determinantes das doenças ou condições relacionadas à saúde em populações específicas, a **epidemiologia clínica** se ocupa da **prática clínica** através do estudo da **variação e dos determinantes da evolução da doença**.

Epidemiologia Clínica

■ Histórico

- Através dos tempos, a **experiência pessoal** guiou o médico nas suas decisões. Com o tempo, observou-se que grande parte dessas ‘predições’ não se sustentavam.
- Por outro lado, embora tenham surgido diversas **hipóteses fisiopatológicas para justificar a causa das doenças e seu tratamento**, muitas vezes, suas validades foram negadas após a realização de ensaios clínicos controlados.
- Assim sendo, criou-se a necessidade de se definir **métodos mais rigorosos de avaliação das evidências científicas**, para ‘fundamentar o médico em sua prática’.

Epidemiologia Clínica

■ Definição

Epidemiologia clínica é uma ciência que visa fazer **predições sobre pacientes individuais** através de estudos em grupos de pacientes similares, analisando eventos clínicos semelhantes e **usando métodos científicos sólidos que assegurem maior veracidade (certeza) nas conclusões.**

■ Objetivo

Desenvolver e aplicar métodos de observação clínica que permitam preções seguras, **evitando ser enganado por erros sistemáticos (vieses) ou erros aleatórios (acaso)**, ajudando o médico a tomar decisões acertadas no cuidado dos pacientes $\Rightarrow$ **'aperfeiçoar a prática clínica'.**

Premissas da Epidemiologia Clínica

- ✓ Emprego de **probabilidades**, pois situações clínicas que envolvem diagnóstico, tratamento e prognóstico são **incertas** e necessitam de uma estimativa numérica que traduza cada situação.
- ✓ A melhor estimativa para um **paciente individual**, baseia-se na experiência anterior com **grupos similares de pacientes**.
- ✓ As pesquisas clínicas podem ser afetadas por **erros sistemáticos (vieses)**, originários tanto do investigador quanto do paciente, os quais podem invalidar suas conclusões.
- ✓ Toda observação clínica também está sob a influência do **acaso**.
- ✓ O clínico deve orientar sua prática por **observações baseadas em princípios científicos sólidos**, que incluam o controle de **vieses** e a estimativa do papel do **acaso** sobre os resultados.

Princípios da Epidemiologia Clínica

- População e Amostra
- Probabilidade, Risco e Estatística
- Medidas de Efeito Clínico (Riscos)
- Medida de Precisão (Intervalo de Confiança, IC)
- Validade Interna e Externa
- Confiabilidade e Acurácia dos Resultados
- Erro Sistemático ou Viés
- Erro Aleatório ou Acaso
- Significâncias Clínica e Estatística
- Tamanho da Amostra (NNT)
- Desfechos Clínicos

Erro Sistemático ou Viés

- **Erro sistemático** ou **viés** é definido como qualquer processo, em qualquer estágio da inferência, que tende a produzir resultados e conclusões que diferem, sistematicamente, dos valores verdadeiros (**valores que se afastam da realidade**).
- Seu efeito **distorce a estimativa de uma variável**, por ex., aumentando a média de uma variável ou diminuindo a prevalência de uma característica (**incerteza dos resultados**).
- O potencial de viés não significa que ele esteja sempre **presente no estudo**. Tanto para o pesquisador quanto para o avaliador, a questão do viés demanda que, antes de tudo, **se saiba onde e quando procurá-lo, e o que fazer para evitá-lo**.

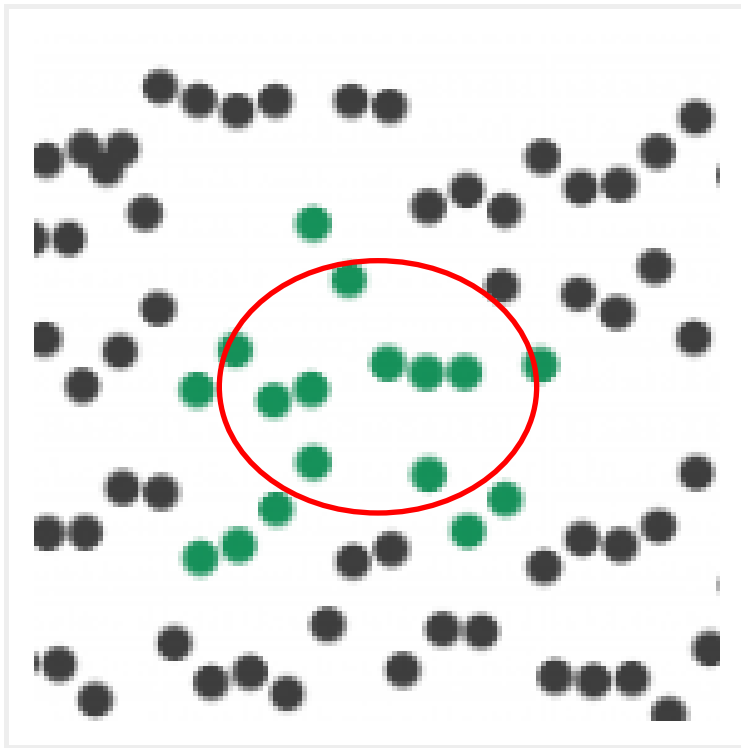
Erro Sistemático ou Viés

- Também importa determinar a **magnitude do viés** e se ele é suficientemente grande a ponto de modificar as conclusões do estudo e sua aplicação na clínica. **O ônus da prova** de que o viés existe ou não, se influenciou ou não de maneira decisiva os resultados, **é sempre do investigador**.
- Por isso, **o investigador deve se precaver de todos os potenciais vieses, tanto na fase de planejamento, como nas fases de coleta e análise do estudo, de forma a garantir a validade interna do estudo.**
- Basicamente, temos três grupos de vieses: **viés de seleção, viés de aferição e viés de confusão.**

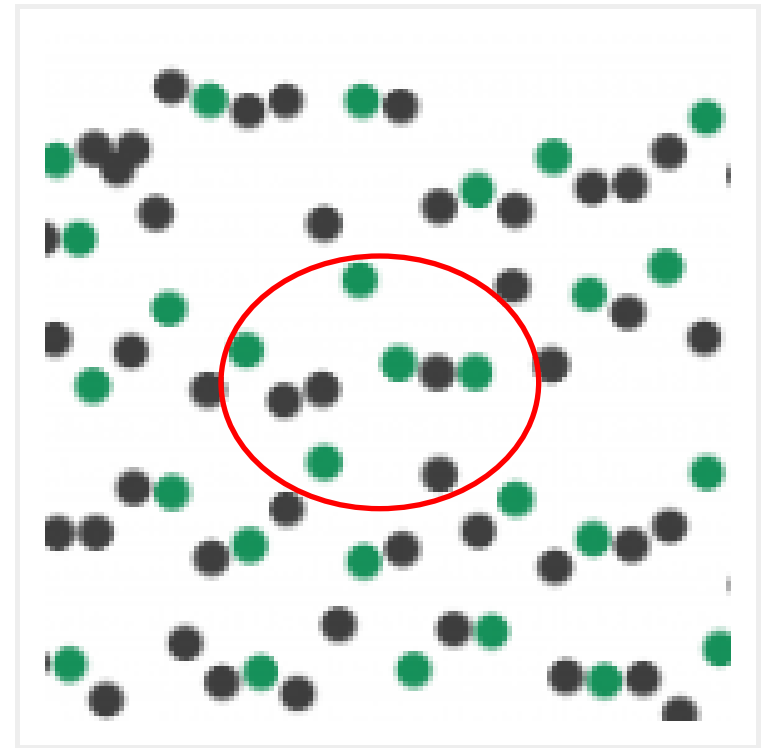
Erro Sistemático ou Viés

■ Viés de Seleção

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



selection bias



*proper random
sampling*

Viés de seleção: amostra não representativa da população $\Rightarrow$ **Ensaio clínico randomizado**

Erro Sistemático ou Viés

- Viés de Aferição, Avaliação ou Informação
 - O viés de aferição se dá quando os métodos de medida dos eventos (desfechos) diferem entre os grupos.
 - Causas do viés de aferição: influência do examinador (ou do examinado) na coleta dos dados; imprecisão na definição do evento e na escolha de seus indicadores; baixa validade do instrumento de coleta.
 - Medidas para se evitar o viés de aferição:
 - duplo cegamento (examinador e examinado);
 - seleção correta do evento (desfecho) e seus indicadores;
 - escolha de instrumento de coleta válido.



Viés de aferição: influência do examinador (pesquisador executor) ou do examinado (paciente) na coleta dos dados $\Rightarrow$ **Ensaio clínico duplo-cego**

Erro Sistemático ou Viés

- Viés de Confusão (Confundimento)

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

Efeito Placebo – Metanálises Específicas

Doença	Efeito Placebo	Ensaio Controlado Randomizado (ECR)	Referência
Colite ulcerativa	26,7%	38 ECR	Ilnyckyj et al., 1997
Asma	6,0%	33 ECR (1243 pacientes)	Joyce et al., 2000
Depressão maior	29,7%	75 ECR	Walsh et al., 2002
Doença de Crohn	19,0%	32 ECR (1047 pacientes)	Sue t al., 2004
Síndrome do Intestino Irritável	40,0%	45 ECR (3193 pacientes)	Patel et al., 2005
Síndrome da Fadiga Crônica	19,6%	29 ECR (1016 pacientes)	Cho et al., 2005
Mania (Bipolar)	31,2%	20 ECR	Sysko e Walsh., 2007
Enxaqueca	21,0%	32 ECR	Macedo et al., 2008
Câncer	↓dor, ↑apetite, ↑peso, ↑atividade, ↓tumor	37 ECR (1237 pacientes)	Chvetzoff e Tannock, 2003

BASES PSICONEUROFISIOLÓGICAS DO FENÔMENO PLACEBO-NOCEBO: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS QUE VALORIZAM A HUMANIZAÇÃO DA RELAÇÃO MÉDICO-PACIENTE

MARCUS ZULIAN TEIXEIRA¹

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

RESUMO

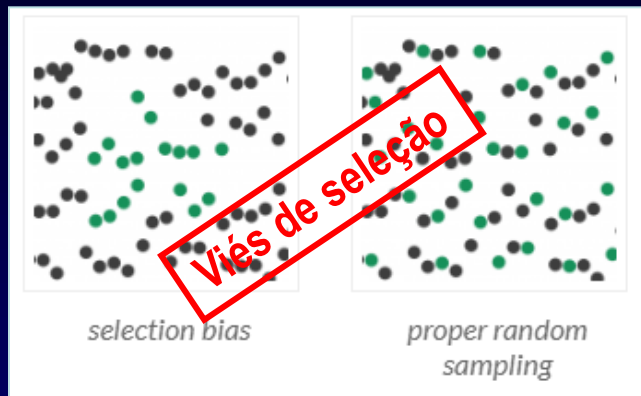
Aspecto valorizado nos sistemas médicos de todas as épocas, a relação médico-paciente assumiu importância secundária no modelo biomédico vigente, privando o arsenal terapêutico moderno de uma intervenção psiconeurofisiológica capaz de complementar a resolução de muitos distúrbios orgânicos. Com o intuito de resgatar este e outros benefícios, propostas pela humanização da medicina têm surgido nos diversos setores da saúde, restando ao pensamento científico aceitar que este incremento relacional subjetivo possa aumentar a efetividade dos tratamentos convencionais. Funcionando como elemento de sensibilização, os recentes estudos experimentais sobre o fenômeno placebo-nocebo ilustram os possíveis benefícios ou malefícios que uma relação médico-paciente mais ou menos humanizada pode provocar na evolução das doenças. Unindo as teorias do condicionamento operante inconsciente e da expectativa consciente, as pesquisas sugerem que a postura do médico, permeada por manifestações positivas ou negativas (comentários, sugestões, atitudes etc.), pode exercer influências semelhantes no psiquismo dos enfermos, desencadeando respostas neurofisiológicas favoráveis ou desfavoráveis, atuando como instrumento terapêutico ou iatrogênico, respectivamente.

UNITERMOS: Efeito placebo. Relações médico-paciente. Humanismo. Humanização da assistência.

***Correspondência:**

Hospital das Clínicas da
FMUSP - Serviço de Clínica
Médica Geral. Instituto
Central. Prédio dos
Ambulatórios.
Av. Dr. Enéas de Carvalho
Aguiar, 255, 4º andar, bloco
6. CEP 05403-000. São
Paulo/ SP.
marcus@homeozulian.med.br

Viés de confusão: ação terapêutica 'não específica' do efeito placebo ⇒ **Ensaio clínico placebo-controlado**



**Ensaio clínico randomizado,
duplo-cego e placebo-
controlado**



ORIGINAL PAPER

The placebo effect and homeopathy

Marcus Z Teixeira*, Cristina H F F Guedes, Patrícia V Barreto and Hilton A Martins

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Background: Like other forms of medicine, including Complementary and Alternative Medicine (CAM), homeopathy elicits expectations in patients. The physician-patient relationship, personal and comprehensive treatment and lack of adverse effects are elements in creating positive expectations. Other elements may be associated with negative expectations.

Methods: We conducted a systematic literature review on placebo and nocebo effects in acupuncture and homeopathy using Medline.

Results: Findings on the psychophysiological and neuromediating mechanisms of the placebo-nocebo phenomena are reviewed. Studies of these effects reveal how expectations and unconscious conditioning can be measured by imaging and EEG methods. They result in significant non-specific therapeutic effects, which may confuse the evaluation of the specific therapeutic effects treatment, hampering selection of the *simillimum*.

Conclusions: Directions for future research on non-specific therapeutic effects of homeopathy to improve clinical practice and clinical research are discussed. *Homeopathy* (2010) 99, 119–129.

Keywords: Placebo; Nocebo; Specific effects; Non-specific effects; Expectation; Conditioning; Imaging; qEEG; Homeopathy; Acupuncture

Homeopathy (2010) 99, 119–129
© 2010 The Faculty of Homeopathy
doi:10.1016/j.homp.2010.02.001, available online at <http://www.sciencedirect.com>

Erro Aleatório ou Acaso

- O erro aleatório decorre, exclusivamente, do acaso, e **pode ser estimado por testes estatísticos**. Diferente do erro sistemático, varia de forma uniforme em torno do valor real, porém sem modificá-lo.
- A divergência entre uma observação feita na **amostra** e outra feita na **população**, devido apenas ao **acaso**, é chamada de **variação aleatória ou randômica**.
- Portanto, há uma necessidade clara de **quantificar em que grau a variação aleatória pode ser responsabilizada pelos resultados de um estudo**. Isto é feito através de **testes de significância estatística** (qui-quadrado e t-student, por ex.).



Erro Aleatório ou Acaso

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

Viés e Acaso

- As duas fontes principais de erros - **viés e acaso** - não são mutuamente exclusivas. Muitas vezes, ambas estão presentes, e sua distinção auxilia na análise. Estes erros podem ser minimizados **se a investigação clínica for planejada e conduzida de maneira apropriada (vieses)** e submetida a uma **adequada análise estatística dos dados (acaso)**.
- Reconhecer e minimizar (evitar) os **vieses** são atribuições do pesquisador. Quanto ao **acaso**, este não pode ser eliminado, mas sua influência pode ser minimizada pelo **desenho apropriado do estudo**, enfatizando o **tamanho adequado da amostra em conjunto com a adequada análise estatística**.

Epidemiología Clínica:

tipos de estudios epidemiológicos

Etapas do Raciocínio Epidemiológico

- A partir da observação clínica, de pesquisas de laboratório ou de especulações teóricas pode surgir uma hipótese a respeito de uma possível **associação entre determinado fator (exposição) e a ocorrência de um evento (desfecho)**.
- O teste dessa hipótese é efetuado mediante estudos epidemiológicos que incluem **grupos de comparação**.
- O estudo é efetuado mediante a coleta sistemática de dados e a análise correspondente, com o objetivo de determinar a **existência ou não de associação entre a exposição (causa) e o desfecho (efeito)** de interesse.

exposição/causa $\Leftrightarrow$ desfecho/efeito

Etapas do Raciocínio Epidemiológico

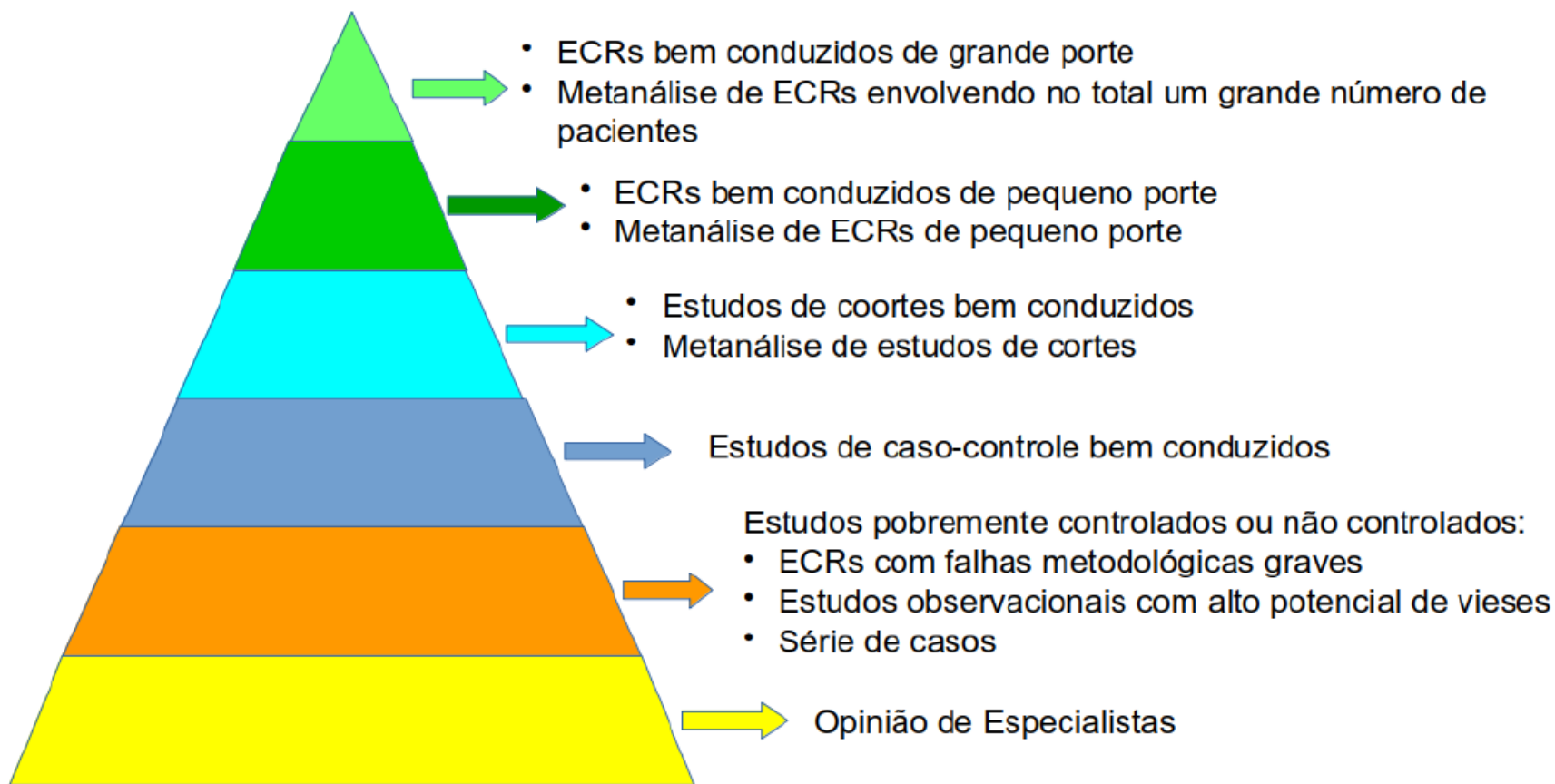
- Em seguida, é necessário avaliar a **validade** das possíveis associações estatísticas observadas, excluindo o **acaso (erro aleatório)**, os **erros sistemáticos (vieses)** na coleta ou interpretação dos dados e o efeito de outras variáveis que podem ser responsáveis pela associação observada (**fatores de confusão**).
- Finalmente, o julgamento focaliza a existência de uma **associação de causa e efeito** levando-se em consideração critérios de avaliação da associação causal, entre eles: **força da associação, consistência dos resultados obtidos, efeito dose-resposta e plausibilidade biológica**, dentre outros.

Tipos de Estudos Epidemiológicos

Tabela 3.1. Tipos de estudos epidemiológicos

Tipo de estudo	Nome alternativo	Unidade de estudo
Estudos observacionais		
Estudos descritivos (relato de caso ou série de casos)		
Estudos analíticos		
Ecológico	Correlação	População (conjunto)
Transversal	Prevalência	Indivíduo
Casos e controles	Caso-referência	Indivíduo
Coorte	Longitudinal (<i>Follow-up</i>)	Indivíduo
Estudos Experimentais	Estudos de intervenção	
Ensaio clínico randomizado controlado	Ensaaios clínicos	Pacientes
Ensaio clínico randomizado controlado com grupos (<i>clusters</i>)		Grupos
Ensaaios de campo		
Ensaaios comunitários	Estudos de intervenção na comunidade	Indivíduos saudáveis na comunidade

Pirâmide de Evidência da Pesquisa Clínica Epidemiológica



Sergio M. Freire. Bioestatística Básica, 2020.

Estudos Observacionais

- Os estudos **observacionais** permitem que a natureza determine o seu curso: o investigador mede, mas não intervém. Esses estudos podem ser **descritivos** e **analíticos**:
 - **estudos descritivos** limitam-se a descrever a ocorrência de um evento em uma população (primeiro passo de uma investigação);
 - **estudos analíticos** tentam quantificar as relações entre dois fatores, ou seja, o efeito de uma exposição sobre um desfecho.
- Tipos de estudos observacionais **descritivos**:
 - relato de caso ou série de casos.
- Tipos de estudos observacionais **analíticos**:
 - transversal, caso-controle, coorte e ecológico.

Estudos Observacionais Descritivos

Relato de Caso ou Série de Casos

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

Estudos Observacionais Descritivos

Relato de Caso ou Série de Casos

- Vantagens: primeira abordagem de fácil execução; baixo custo; enfoque qualitativo, descritivo e exploratório; colabora com o delineamento minucioso de casos clínicos.
- Desvantagens: possuem limitações importantes, podendo levar a conclusões equivocadas, em vista de estudarem indivíduos selecionados com ausência de cegamento e grupo controle (todos os vieses), apresentando resultados e conclusões que se aplicam somente aquela amostra (validade interna) e não podem ser generalizados.

Common CT Findings of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Case Series

Pooya Torkian ¹, Naghi Ramezani ², Pejman Kiani ³, Michael R. Bax ⁴, Shahram Akhlaghpour ⁵

1. Radiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, IRN 2. Radiology, Pars Hospital, Rasht, IRN 3. Department of Neuroscience and Addiction Studies, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, IRN 4. Biomedical Engineering, California Institute of Computer Assisted Surgery, Los Altos, USA 5. Radiology, Pardis Noor Medical Imaging Center, Tehran, IRN

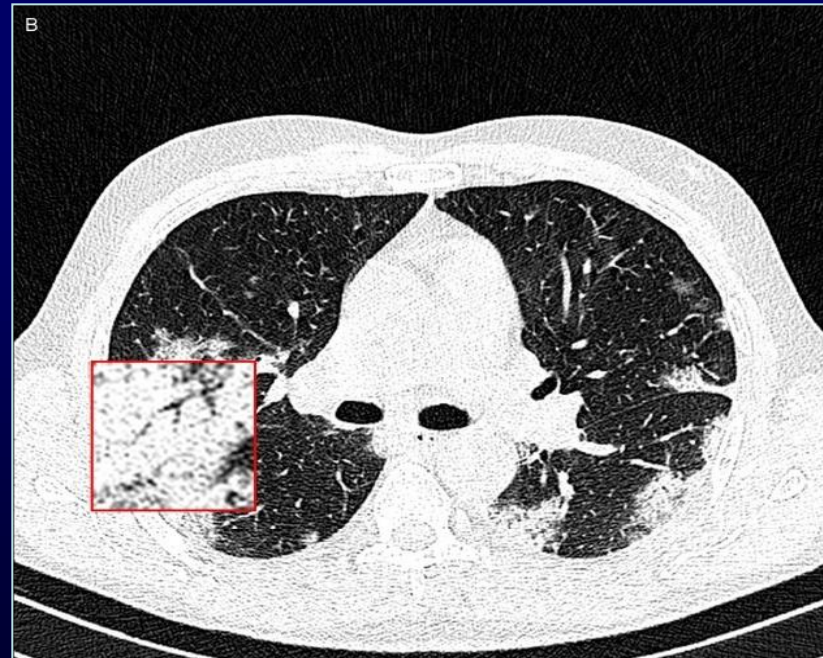
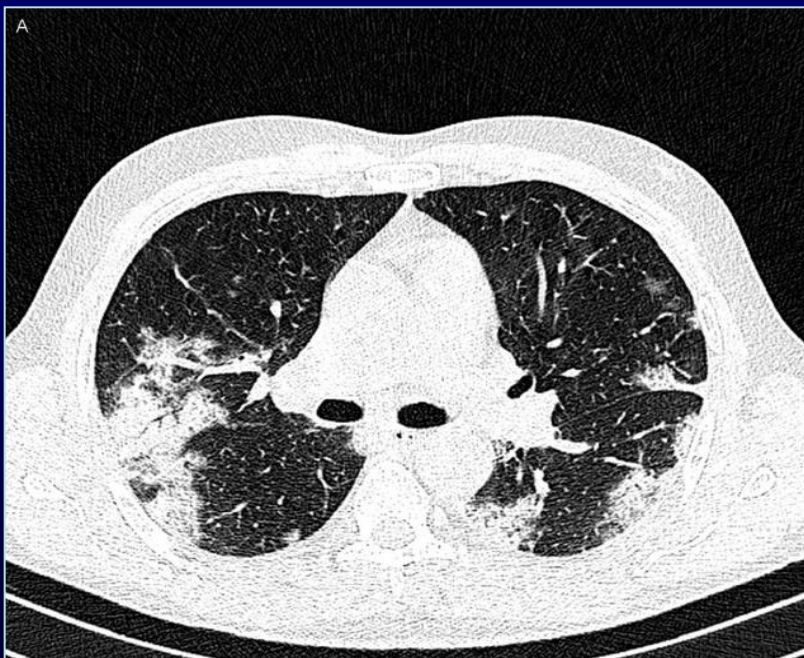
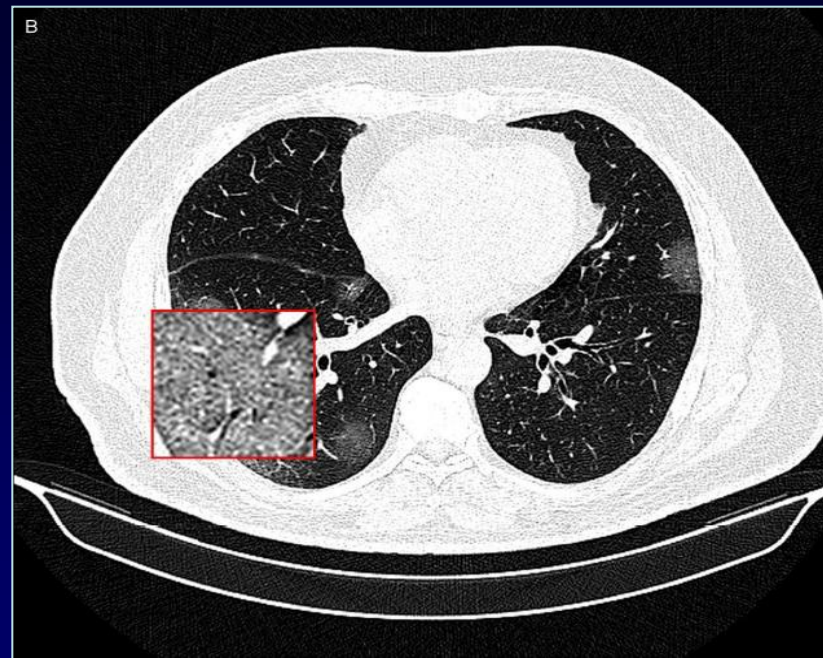
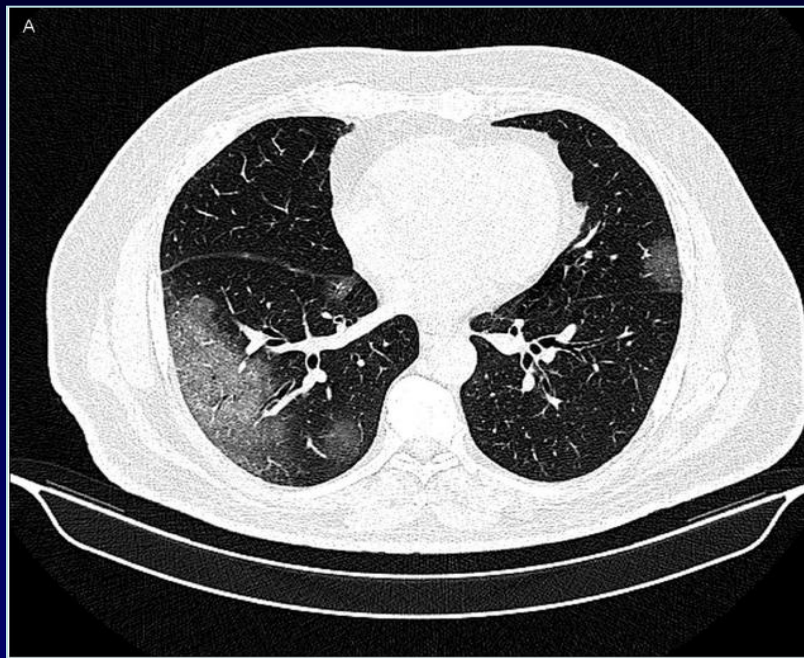
Corresponding author: Shahram Akhlaghpour, shahram_ak@yahoo.com

Abstract

Given the highly infectious nature of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) virus and the lack of proven specific therapeutic drugs and licensed vaccines effective against it, early diagnosis of the disease is of paramount importance. The common chest CT imaging of confirmed COVID-19 cases is discussed here, which shows ground-glass opacity, crazy paving, and consolidation.

Categories: Radiology, Infectious Disease, Pulmonology

Keywords: case series, chest ct, consolidation, covid-19, crazy paving, ground-glass opacity, novel coronavirus, radiology, respiratory disease





Original Investigation | Pediatrics

Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China

Huan Wu, PhD; Hongmin Zhu, MD; Chunhui Yuan, PhD; Cong Yao, MD; Wei Luo, PhD; Xin Shen, MD; Jun Wang, MD; Jianbo Shao, PhD; Yun Xiang, PhD

Abstract

IMPORTANCE The epidemiologic and clinical characteristics of pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) have been reported, but information on immune features associated with disease severity is scarce.

OBJECTIVE To delineate and compare the immunologic features of mild and moderate COVID-19 in pediatric patients.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This single-center case series included 157 pediatric patients admitted to Wuhan Children's Hospital with laboratory-confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Data were collected from January 25 to April 18, 2020.

EXPOSURES Documented SARS-CoV-2 infection.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Clinical and immunologic characteristics were collected and analyzed. Outcomes were observed until April 18, 2020.

RESULTS Of the 157 pediatric patients with COVID-19, 60 (38.2%) had mild clinical type with pneumonia, 88 (56.1%) had moderate cases, 6 (3.8%) had severe cases, and 3 (1.9%) were critically ill. The 148 children with mild or moderate disease had a median (interquartile range [IQR]) age of 84 (18-123) months, and 88 (59.5%) were girls. The most common laboratory abnormalities were increased levels of alanine aminotransferase (ALT) (median [IQR], 16.0 [12.0-26.0] U/L), aspartate aminotransferase (AST) (median [IQR], 30.0 [23.0-41.8] U/L), creatine kinase MB (CK-MB) activity (median [IQR], 24.0 [18.0-34.0] U/L), and lactate dehydrogenase (LDH) (median [IQR], 243.0 [203.0-297.0] U/L), which are associated with liver and myocardial injury. Compared with mild cases, levels of inflammatory cytokines including interleukin 6, tumor necrosis factor α , and interferon γ were unchanged, whereas the level of immune suppressive interleukin 10 was markedly increased in moderate cases compared with mild cases (median [IQR], 3.96 [3.34-5.29] pg/mL vs 3.58 [3.10-4.36] pg/mL; $P = .048$). There was no statistically significant difference in absolute number of lymphocytes (including T cells and B cells) between mild and moderate cases, but moderate cases were associated with a decrease in neutrophil levels compared with mild cases (median [IQR], 2310/ μ L [1680/ μ L-3510/ μ L] vs 3120/ μ L [2040/ μ L-4170/ μ L]; $P = .01$). Immunoglobulin G and the neutrophil to lymphocyte ratio were negatively associated with biochemical indices related to liver and myocardial injury (immunoglobulin G, ALT: $r = -0.3579$; AST: $r = -0.5280$; CK-MB activity: $r = -0.4786$; LDH: $r = -0.4984$; and neutrophil to lymphocyte ratio, ALT: $r = -0.1893$; AST: $r = -0.3912$; CK-MB activity: $r = -0.3428$; LDH: $r = -0.3234$), while counts of lymphocytes, CD4⁺ T cells, and interleukin 10 showed positive associations (lymphocytes, ALT: $r = 0.2055$; AST: $r = 0.3615$; CK-MB activity: $r = 0.338$; LDH: $r = 0.3309$; CD4⁺ T cells, ALT: $r = 0.4701$; CK-MB activity: $r = 0.4151$; LDH: $r = 0.4418$; interleukin 10, ALT: $r = 0.2595$; AST: $r = 0.3386$; CK-MB activity: $r = 0.3948$; LDH: $r = 0.3794$).

(continued)

Key Points

Question What are the immunologic features of pediatric patients with pneumonia caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19)?

Findings In this single-center case series involving 157 pediatric patients with COVID-19, systemic inflammation rarely occurred. Patients with moderate disease had higher interleukin 10 levels and lower neutrophil levels than patients with mild disease.

Meaning The results of this study suggest that dysregulation of immune response may be involved in the pathologic process of COVID-19; gaining a deeper understanding of the role of neutrophils, CD4⁺ T cells, and B cells in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection could be important for the clinical management of COVID-19.

Author affiliations and article information are listed at the end of this article.

Key Points

Question What are the immunologic features of pediatric patients with pneumonia caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19)?

Findings In this single-center case series involving 157 pediatric patients with COVID-19, systemic inflammation rarely occurred. Patients with moderate disease had higher interleukin 10 levels and lower neutrophil levels than patients with mild disease.

Meaning The results of this study suggest that dysregulation of immune response may be involved in the pathologic process of COVID-19; gaining a deeper understanding of the role of neutrophils, CD4⁺ T cells, and B cells in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection could be important for the clinical management of COVID-19.

Table 3. Difference of Immune Features Between Pediatric Patients With Mild and Moderate Coronavirus Disease 2019 on Admission to Hospital

Biomarker	Median (IQR)			P value ^a
	Total (N = 148)	Mild (n = 60)	Moderate (n = 88)	
IL-2, pg/mL	1.46 (1.23-1.72)	1.42 (1.21-1.84)	1.47 (1.32-1.71)	.40
IL-4, pg/mL	2.70 (2.07-3.36)	2.72 (2.07-3.51)	2.58 (2.06-3.25)	.60
IL-6, pg/mL	3.85 (2.97-6.12)	3.87 (2.73-5.73)	3.83 (3.19-6.60)	.51
IL-10, pg/mL	3.84 (3.21-4.91)	3.58 (3.10-4.36)	3.96 (3.34-5.29)	.048
TNF- α , pg/mL	1.62 (1.26-2.23)	1.62 (1.16-2.32)	1.62 (1.28-2.20)	.85
IFN- γ , pg/mL	3.00 (2.27-4.62)	2.92 (2.12-4.71)	3.01 (2.35-4.54)	.92
IgG, mg/dL	945 (682-1153)	985 (842-1183)	889 (550-1118)	.02
IgA, mg/dL	121 (37-173)	123 (72-168)	110 (25-212)	.45
IgM, mg/dL	90 (60-117)	90 (63-120)	88 (51-116)	.63
IgE, mg/dL	0.0086 (0.0029-0.0277)	0.0089 (0.0053-0.0292)	0.0086 (0.0024-0.0244)	.61
C3 complement, mg/dL	91 (82-108)	92 (82-101)	90 (82-109)	.70
C4 complement, mg/dL	21 (15-27)	18 (13-23)	22 (16-30)	.001
White blood cells, / μ L	6770 (5510-8230)	6850 (5750-8080)	6670 (5390-8520)	.40
Neutrophils, / μ L	2600 (1810-3780)	3120 (2040-4170)	2310 (1680-3510)	.01
Lymphocytes, / μ L	2990 (2360-4170)	2920 (2530-3430)	3040 (2180-4860)	.56
Monocytes, / μ L	440 (350-580)	430 (340-560)	440 (360-610)	.66
Eosinophils, / μ L	110 (60-200)	110 (60-220)	110 (60-170)	.66
Basophils, / μ L	20 (10-20)	20 (10-30)	10 (10-20)	.01
CD3 ⁺ T cells, n/ μ L	2419 (1869-3059)	2249 (1777-2711)	2525 (1887-3614)	.10
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T cells, n/ μ L	1144 (848-1727)	1117 (834-1492)	1237 (892-1900)	.14
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T cells, n/ μ L	973 (707-1249)	963 (674-1181)	1014 (710-1281)	.30
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ T cells, n/ μ L	11 (6-22)	11 (6-22)	12 (5-22)	.91
Natural killer cells, n/ μ L	374 (212-509)	316 (160-477)	390 (270-543)	.048
CD19 ⁺ B cells, n/ μ L	635 (401-1021)	564 (420-710)	764 (389-1201)	.13

Figure 1. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Neutrophil to CD8⁺ T Cell Ratio (N8R) in Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019

Estudos Observacionais Analíticos

Estudo de Coorte

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

Estudos Observacionais Analíticos

Estudo de Coorte

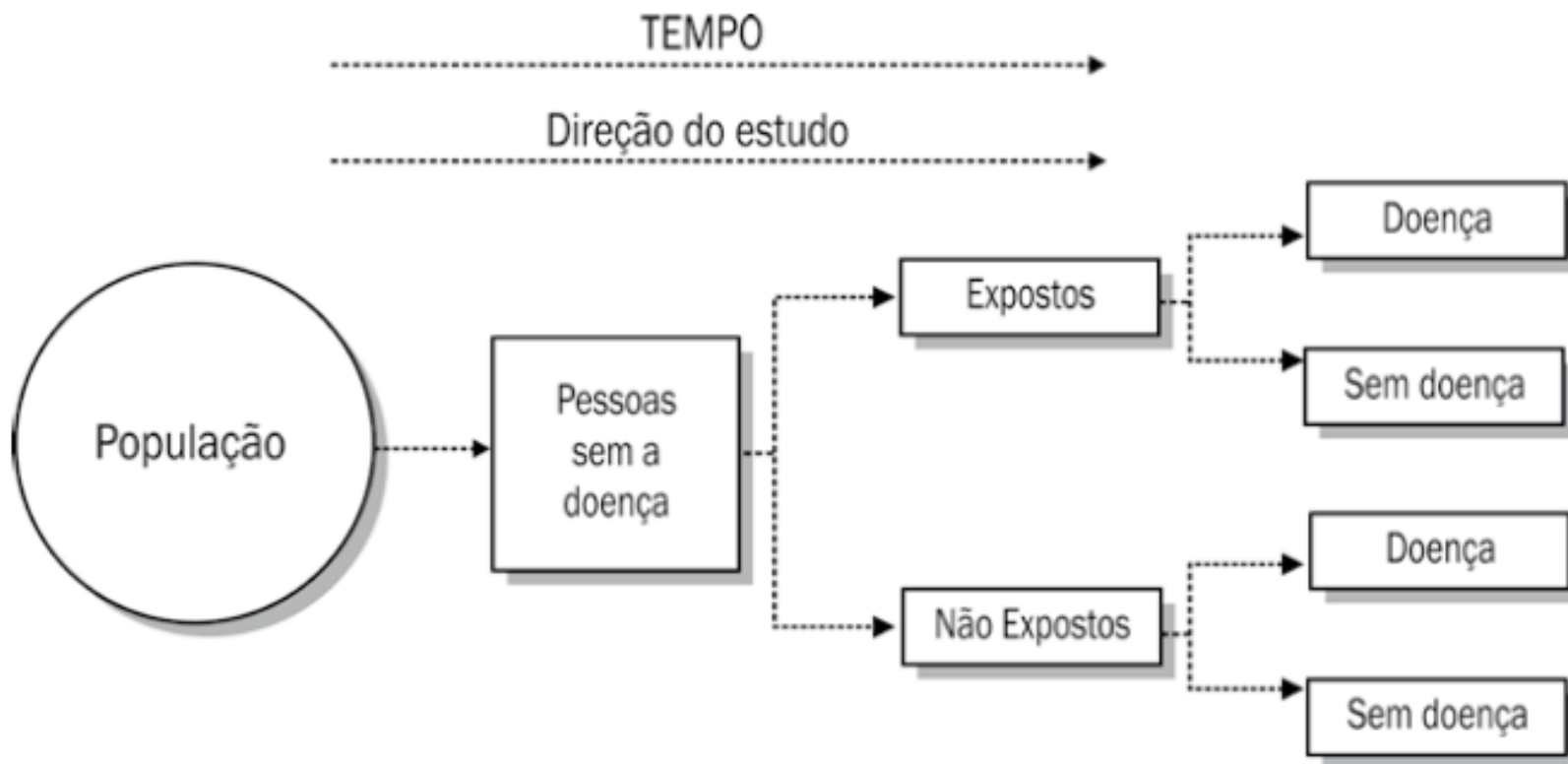
- Desfecho de interesse: os indivíduos devem ser **livres do desfecho (doença)** quando são reunidos.
- Período de observação: deve ser significativo de acordo com a **história natural da doença** em estudo.
- Tempo de seguimento: os membros da coorte precisam ser observados durante **todo o período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

Estudos Observacionais Analíticos

Estudo de Coorte

- Na **coorte prospectiva**, no momento do ingresso dos indivíduos no estudo, estes são classificados de acordo com as **características que podem estar relacionadas ao desfecho** (possíveis fatores de risco, por ex.).
- Para cada **fator de risco**, os membros da coorte são classificados como **expostos** (isto é, apresentando o fator em questão) ou **não expostos**.
- Em estudos de coorte, a **incidência da doença** é comparada entre **dois ou mais grupos que diferem quanto à exposição a possível fator de risco** (causa/exposição $\Rightarrow$ efeito/desfecho).

Figura 3.6. Delineamento de um estudo de coorte



Bonita R et al. Epidemiologia básica. 2.ed. São Paulo: Editora Santos; 2010.

Estudos Observacionais Analíticos

Estudo de Coorte

- Vantagens: a exposição é medida antes do início da doença; exposições raras podem ser estudadas selecionando grupos de indivíduos apropriados; mais de um efeito (desfecho) pode ser estudado para uma mesma exposição; a incidência do desfecho pode ser medida no grupo de 'expostos' e 'não expostos'.
- Desvantagens: longa duração e caro; mudanças na condição de exposição e nos critérios diagnósticos podem ocorrer durante o período de estudo afetando a classificação dos indivíduos em expostos/não expostos e doentes/não doentes; perda de indivíduos durante o seguimento.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Ethnic and socioeconomic differences in SARS-CoV-2 infection: prospective cohort study using UK Biobank



Claire L. Niedzwiedz¹, Catherine A. O'Donnell², Bhautesh Dinesh Jani², Evangelia Demou³, Frederick K. Ho¹, Carlos Celis-Morales^{1,4}, Barbara I. Nicholl², Frances S. Mair², Paul Welsh⁴, Naveed Sattar⁴, Jill P. Pell¹ and S. Vittal Katikireddi^{3,5*} 

Abstract

Background: Understanding of the role of ethnicity and socioeconomic position in the risk of developing SARS-CoV-2 infection is limited. We investigated this in the UK Biobank study.

Methods: The UK Biobank study recruited 40–70-year-olds in 2006–2010 from the general population, collecting information about self-defined ethnicity and socioeconomic variables (including area-level socioeconomic deprivation and educational attainment). SARS-CoV-2 test results from Public Health England were linked to baseline UK Biobank data. Poisson regression with robust standard errors was used to assess risk ratios (RRs) between the exposures and dichotomous variables for being tested, having a positive test and testing positive in hospital. We also investigated whether ethnicity and socioeconomic position were associated with having a positive test amongst those tested. We adjusted for covariates including age, sex, social variables (including healthcare work and household size), behavioural risk factors and baseline health.

Results: Amongst 392,116 participants in England, 2658 had been tested for SARS-CoV-2 and 948 tested positive (726 in hospital) between 16 March and 3 May 2020. Black and south Asian groups were more likely to test positive (RR 3.35 (95% CI 2.48–4.53) and RR 2.42 (95% CI 1.75–3.36) respectively), with Pakistani ethnicity at highest risk within the south Asian group (RR 3.24 (95% CI 1.73–6.07)). These ethnic groups were more likely to be hospital cases compared to the white British. Adjustment for baseline health and behavioural risk factors led to little change, with only modest attenuation when accounting for socioeconomic variables. Socioeconomic deprivation and having no qualifications were consistently associated with a higher risk of confirmed infection (RR 2.19 for most deprived quartile vs least (95% CI 1.80–2.66) and RR 2.00 for no qualifications vs degree (95% CI 1.66–2.42)).

Conclusions: Some minority ethnic groups have a higher risk of confirmed SARS-CoV-2 infection in the UK Biobank study, which was not accounted for by differences in socioeconomic conditions, baseline self-reported health or behavioural risk factors. An urgent response to addressing these elevated risks is required.

Keywords: Ethnicity, Inequality, Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, Health inequality, Infectious disease, Social factors, Pandemic

Estudos Observacionais Analíticos

Estudo de Coorte

- Na **coorte retrospectiva ou histórica**, o estudo é conduzido a partir da identificação de registros passados do desfecho, acompanhando os indivíduos desde aquele momento até o presente.
- Este tipo de delineamento não deve ser confundido com o estudo de caso-controle.
- Exemplo de coorte retrospectiva pode ser observado em estudo desenvolvido na Dinamarca para avaliar se o **aumento da incidência de transtorno do espectro autista (TEA)** tinha relação com o uso da vacina tríplice viral (sarampo, catapora e rubéola).

Estudos Observacionais Analíticos

Estudo de Coorte

- Para contestar pesquisa publicada na *The Lancet* em 1998 (Andrew Wakefield et al.), que associava a vacina MMR ao TEA, foram analisados os registros de saúde de mais de 650 mil crianças dinamarquesas, nascidas entre 1999 e 2010, desde o primeiro ano de vida até 2013.
- Ao todo, 6.517 indivíduos foram diagnosticados com TEA e o risco entre 'vacinados' e 'não vacinados' foi semelhante (**razão de risco: 0,93; IC 95%: 0,85 a 1,02**). Este estudo mostrou fortes evidências contra a relação entre vacinações e autismo.
- O autor perdeu a licença médica, foi processado por crime contra a saúde pública e o artigo foi 'retratado'.

Early report

Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, B Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith

Summary

Background We investigated a consecutive series of children with chronic enterocolitis and regressive developmental disorder.

Methods 12 children (mean age 6 years [range 3–10], 11 boys) were referred to a paediatric gastroenterology unit with a history of normal development followed by loss of acquired skills, including language, together with diarrhoea and abdominal pain. Children underwent gastroenterological, neurological, and developmental assessment and review of developmental records. Ileocolonoscopy and biopsy sampling, magnetic-resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG), and lumbar puncture were done under sedation. Barium follow-through radiography was done where possible. Biochemical, haematological, and immunological profiles were examined.

Findings Onset of behavioural symptoms was associated by the parents, with measles, mumps, and rubella vaccination in eight of the 12 children, with measles infection in one child, and otitis media in another. All 12 children had intestinal abnormalities ranging from lymphoid nodular hyperplasia to granulomatous inflammation. Histology showed patchy chronic inflammation in 11 children and reactive ileal lymphoid hyperplasia in seven, but no granulomas. Behavioural disorders included autism (nine), disintegrative psychosis (one), and possible postviral or vaccinal encephalitis (two). There were no focal neurological abnormalities and MRI and EEG tests were normal. Abnormal laboratory results were significantly raised urinary methylmalonic acid compared with age-matched controls ($P=0.03$), low haemoglobin in four children, and low serum IgA in four children.

Interpretation We identified associated gastrointestinal disease and developmental regression in a group of previously unrecognised children, which was generally associated in time with possible environmental triggers.

Lancet 1998; **351**: 637–41

See Commentary page

Inflammatory Bowel Disease Study Group, University Departments of Medicine and Histopathology (A J Wakefield MSc, A Anthony MSc, J Linnell MSc, A P Dhillon MSc, S E Davies MSc) and **the University Departments of Paediatric Gastroenterology** (S H Murch MSc, D M Casson MSc, M Malik MSc, M A Thomson MSc, J A Walker-Smith MSc), **Child and Adolescent Psychiatry** (M Berelowitz MSc), **Neurology** (P Harvey MSc), and **Radiology** (A Valentine MSc), **Royal Free Hospital and School of Medicine, London NW3 2QG, UK**

Correspondence to: Dr A J Wakefield

Introduction

We saw several children who, after a period of apparent normality, lost acquired skills, including communication. They all had gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, diarrhoea, and vomiting and, in some cases, food intolerance. We describe the clinical findings, and gastrointestinal features of these children.

Patients and methods

12 children, consecutively referred to the department of paediatric gastroenterology with a history of a pervasive developmental disorder with loss of acquired skills and intestinal symptoms (abdominal pain, bloating and food intolerance), were investigated. All children were admitted to the ward for a week, accompanied by their parents.

Clinical investigations

We took histories, including details of immunisations and exposure to infectious diseases, and assessed the children. In all cases the history was obtained by the senior clinician (JW-S). Neurological and psychiatric assessments were done by consultant staff (PH, MB) with HMS-4 criteria.¹ Developmental records included a review of prospective developmental records from parents, health visitors, and general practitioners. Four children did not undergo psychiatric assessment in hospital; all had been assessed professionally elsewhere, so these assessments were used as the basis for their behavioural diagnosis.

After bowel preparation, ileocolonoscopy was performed by SHM or MAT under sedation with midazolam and pethidine. Paired frozen and formalin-fixed mucosal biopsy samples were taken from the terminal ileum; ascending, transverse, descending, and sigmoid colons, and from the rectum. The procedure was recorded by video or still images, and were compared with images of the previous seven consecutive paediatric colonoscopies (four normal colonoscopies and three on children with ulcerative colitis), in which the physician reported normal appearances in the terminal ileum. Barium follow-through radiography was possible in some cases.

Also under sedation, cerebral magnetic-resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG) including visual, brain stem auditory, and sensory evoked potentials (where compliance made these possible), and lumbar puncture were done.

Laboratory investigations

Thyroid function, serum long-chain fatty acids, and cerebrospinal-fluid lactate were measured to exclude known causes of childhood neurodegenerative disease. Urinary methylmalonic acid was measured in random urine samples from eight of the 12 children and 14 age-matched and sex-matched normal controls, by a modification of a technique described previously.² Chromatograms were scanned digitally on computer, to analyse the methylmalonic-acid zones from cases and controls. Urinary methylmalonic-acid concentrations in patients and controls were compared by a two-sample *t* test. Urinary creatinine was estimated by routine spectrophotometric assay.

Children were screened for antidiomysal antibodies and boys were screened for fragile-X if this had not been done

Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism

A Nationwide Cohort Study

Anders Hviid, DrMedSci; Jørgen Vinslev Hansen, PhD; Morten Frisch, DrMedSci; and Mads Melbye, DrMedSci

Background: The hypothesized link between the measles, mumps, rubella (MMR) vaccine and autism continues to cause concern and challenge vaccine uptake.

Objective: To evaluate whether the MMR vaccine increases the risk for autism in children, subgroups of children, or time periods after vaccination.

Design: Nationwide cohort study.

Setting: Denmark.

Participants: 657 461 children born in Denmark from 1999 through 31 December 2010, with follow-up from 1 year of age and through 31 August 2013.

Measurements: Danish population registries were used to link information on MMR vaccination, autism diagnoses, other childhood vaccines, sibling history of autism, and autism risk factors to children in the cohort. Survival analysis of the time to autism diagnosis with Cox proportional hazards regression was used to estimate hazard ratios of autism according to MMR vaccination status, with adjustment for age, birth year, sex, other childhood vaccines, sibling history of autism, and autism risk factors (based on a disease risk score).

Results: During 5 025 754 person-years of follow-up, 6517 children were diagnosed with autism (incidence rate, 129.7 per 100 000 person-years). Comparing MMR-vaccinated with MMR-unvaccinated children yielded a fully adjusted autism hazard ratio of 0.93 (95% CI, 0.85 to 1.02). Similarly, no increased risk for autism after MMR vaccination was consistently observed in subgroups of children defined according to sibling history of autism, autism risk factors (based on a disease risk score) or other childhood vaccinations, or during specified time periods after vaccination.

Limitation: No individual medical charts were reviewed.

Conclusion: The study strongly supports that MMR vaccination does not increase the risk for autism, does not trigger autism in susceptible children, and is not associated with clustering of autism cases after vaccination. It adds to previous studies through significant additional statistical power and by addressing hypotheses of susceptible subgroups and clustering of cases.

Primary Funding Source: Novo Nordisk Foundation and Danish Ministry of Health.

Ann Intern Med. doi:10.7326/M18-2101

For author affiliations, see end of text.

This article was published at Annals.org on 5 March 2019.

Annals.org

The hypothesized link between the measles, mumps, rubella (MMR) vaccine and autism continues to cause concern and challenge vaccine acceptance almost 2 decades after the controversial and later retracted *Lancet* paper from 1998 (1), even though observational studies have not been able to identify an increased risk for autism after MMR vaccination. In a 2014 meta-analysis, 10 observational studies on childhood vaccines were identified: 5 cohort studies and 5 case-control studies (2). Of these, 2 cohort studies and 4 case-control studies specifically addressed MMR and autism, all reporting no association. This is consistent with more recent studies of note (3, 4).

We previously addressed this issue in a nationwide cohort study of 537 303 Danish children with 738 cases of autism spectrum disorders (5). In our cohort, MMR vaccination was not associated with autistic disorder (rate ratio, 0.92 [95% CI, 0.68 to 1.24]) or other autism spectrum disorders (rate ratio, 0.83 [CI, 0.65 to 1.07]).

In this study, we aimed to evaluate the association again in a more recent and nonoverlapping cohort of Danish children that has greater statistical power owing to more children, more cases, and longer follow-up. A criticism of our and other previous observational studies has been that these did not address the concern that MMR vaccination could trigger autism in specific groups of presumably susceptible children, in contrast to all children (6); the current study addresses this concern in detail. We evaluate the risk for autism after MMR vaccination in subgroups of children defined according to environmental and familial autism risk factors. Another criticism

has been that MMR is associated with a regressive form of autism, leading to a clustering of cases with onset shortly after MMR vaccination (7). We evaluate the risk for autism after MMR vaccination in specific periods in detail.

METHODS

Ethical approval is not needed for register-based research in Denmark. The Danish Data Protection Agency approved the study.

Cohort

We conducted a nationwide cohort study of all children born in Denmark of Danish-born mothers from 1 January 1999 through 31 December 2010. We sourced the study cohort from the Danish Civil Registration System, which assigns a unique personal identification number to all people living in Denmark and keeps track of basic demographic information for each individual (8). This unique identifier is used in all other national registries and allows for individual-level linkage of health-related information, including vaccinations and autism diagnoses.

See also:

Editorial comment 1
Summary for Patients 2

Web-Only
Supplement

Estudos Experimentais

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

Estudos Experimentais

- Os estudos experimentais têm por objetivo tentar mudar uma variável em um ou mais grupos de pessoas. Isso pode significar a eliminação de um fator alimentar relacionado a uma causa alérgica ou o teste de um novo tratamento para um grupo selecionado de pacientes.
- Os principais delineamentos experimentais são:
 - ensaios controlados (placebo ou outra intervenção) randomizados, cujos participantes são os pacientes;
 - ensaios de campo em que os participantes são pessoas saudáveis;
 - ensaios comunitários, onde os participantes são os próprios membros da comunidade.

Estudos Experimentais

Ensaio Controlado Randomizado

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

Estudos Experimentais

Ensaio Controlado Randomizado

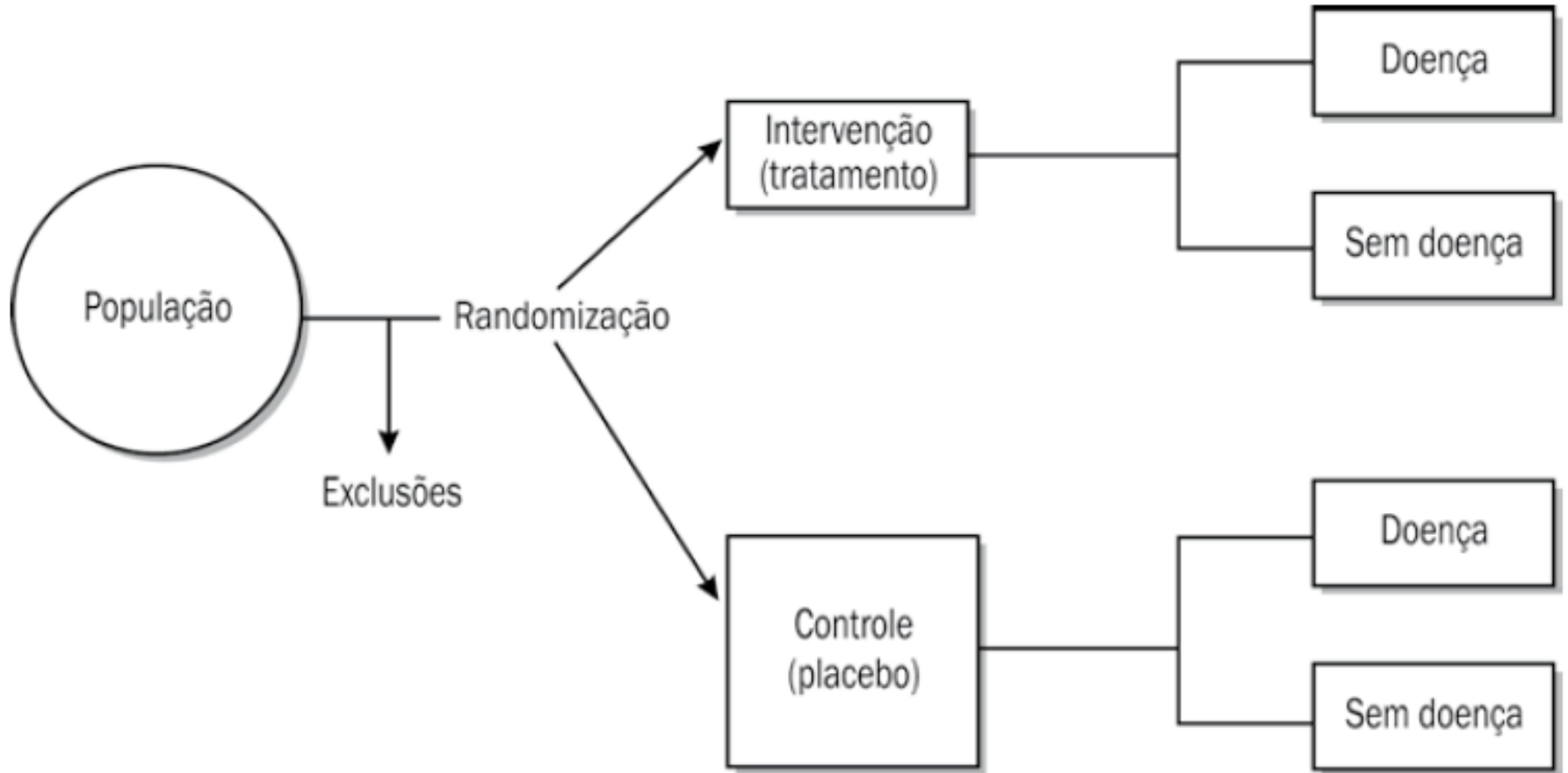
- O ECR é considerado como o **padrão ouro** para determinar a evidência científica sobre os efeitos de tecnologias em saúde.
- Um ECR bem planejado e conduzido é o tipo de delineamento que apresenta menos possibilidades da ocorrência de vieses (seleção, aferição e confusão).
- Um ECR deve ser precedido de um protocolo que justifique e descreva, em detalhes, como o estudo será realizado (objetivos, critérios de seleção dos pacientes, aplicação das intervenções, métodos de avaliação, delineamento e monitoramento do estudo, registro e randomização, TCLE, cálculo do tamanho amostral (NNT), análise estatística, etc.).

Estudos Experimentais

Ensaio Controlado Randomizado

- Vantagens: é o padrão de excelência em estudos que pretendem avaliar a eficácia de uma intervenção no curso de uma situação clínica; permite eliminar os diversos vieses, pois os grupos são alocados aleatoriamente e as características são distribuídas de forma semelhante.
- Desvantagens: alto custo, trabalhosos e demorados; nem sempre factíveis por aspectos éticos; sujeitos a perda de acompanhamento dos pacientes; geralmente, avaliam cenários específicos de doença; comumente, realizados em cenário académico, limitando a generalização dos dados.

Figura 3.8. Diagrama esquemático de um ensaio clínico randomizado



Bonita R et al. Epidemiologia básica. 2.ed. São Paulo: Editora Santos; 2010.

LETTER

Open Access



Controlled, double-blind, randomized trial to assess the efficacy and safety of hydroxychloroquine chemoprophylaxis in SARS CoV2 infection in healthcare personnel in the hospital setting: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial

Antonio Cuadrado-Lavín^{1,2}, José Manuel Olmos^{2,3}, José Manuel Cifrián^{2,4}, Teresa Gimenez^{2,5}, Marco Antonio Gandarillas^{2,6}, Mar García-Saiz^{2,7}, María Henar Rebollo^{2,8}, Víctor Martínez-Taboada^{2,9}, Marcos López-Hoyos^{2,10}, María Carmen Fariñas^{2,11} and Javier Crespo^{1,2*}

Abstract

Background: SARS-CoV-2 infection presents a high transmission in the group of health professionals in Spain (12-15% infected). Currently there is no accepted chemoprophylaxis but hydroxychloroquine (HDQ) is known to inhibit the coronavirus *in vitro*. Our hypothesis is that oral administration of hydroxychloroquine to healthcare professionals can reduce the incidence and prevalence of infection as well as its severity in this group.

Methods: Design: Prospective, single center, double blind, randomised, controlled trial (RCT). Participants: Adult health-care professionals (18-65 years) working in areas of high exposure and high risk of transmission of SARS-CoV-2 (COVID areas, Intensive Care Unit –ICUs-, Emergency, Anesthesia and all those performing aerosol-generating procedures) will be included. Exclusion criteria include previous infection with SARS CoV2 (positive SARS-CoV-2 PCR or IgG serology), pregnancy or lactation, any contraindication to hydroxychloroquine or evidence of unstable or clinically significant systemic disease.

(Continued on next page)

Estudos Experimentais

Ensaio Controlado Randomizado

- Dois grupos de profissionais da saúde serão analisados (2m):
 - intervenção (n=225): 200 mg/dia de hydroxychloroquine;
 - controle (n=225): 1 tablete de placebo idêntico à droga.
- Desfechos:
 - primário: porcentagem de indivíduos que apresentarem infecção (soro-conversão e/ou PCR+);
 - secundário: porcentagem de indivíduos que apresentarem pneumonia grave ou forem internados em UTI.
- Determinação de anticorpos IgA, IgM e IgG a cada 15 dias. Em caso de soro-conversão, será realizado exame RT-PCR.

Ética na Pesquisa em Seres Humanos

- Todo projeto de pesquisa envolvendo seres humanos, tais como a administração de um suposto medicamento homeopático do gênero epidêmico para uma população ou coletividade, sem comprovação científica prévia de sua eficácia e segurança, deve atender à **Resolução Nº 466, de 12 de Dezembro de 2012** do Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, que “incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado”.

RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012.

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua 240^a Reunião Ordinária, realizada nos dias 11 e 12 de dezembro de 2012, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e

Considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;

Considerando o desenvolvimento e o engajamento ético, que é inerente ao desenvolvimento científico e tecnológico;

Considerando o progresso da ciência e da tecnologia, que desvendou outra percepção da vida, dos modos de vida, com reflexos não apenas na concepção e no prolongamento da vida humana, como nos hábitos, na cultura, no comportamento do ser humano nos meios reais e virtuais disponíveis e que se alteram e inovam em ritmo acelerado e contínuo;

Considerando o progresso da ciência e da tecnologia, que deve implicar em benefícios, atuais e potenciais para o ser humano, para a comunidade na qual está inserido e para a sociedade, nacional e universal, possibilitando a promoção do bem-estar e da qualidade de vida e promovendo a defesa e preservação do meio ambiente, para as presentes e futuras gerações;

Considerando as questões de ordem ética suscitadas pelo progresso e pelo avanço da ciência e da tecnologia, enraizados em todas as áreas do conhecimento humano;

Considerando que todo o progresso e seu avanço devem, sempre, respeitar a dignidade, a liberdade e a autonomia do ser humano;

Considerando os documentos que constituem os pilares do reconhecimento e da afirmação da dignidade, da liberdade e da autonomia do ser humano, como o Código de Nuremberg, de 1947, e a Declaração Universal dos Direitos Humanos, de 1948;

Considerando os documentos internacionais recentes, reflexo das grandes descobertas científicas e tecnológicas dos séculos XX e XXI, em especial a Declaração de Helsinque, adotada em 1964 e suas versões de 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000; o Pacto Internacional sobre os Direitos Econômicos, Sociais e Culturais, de 1966; o Pacto Internacional sobre os Direitos Civis e Políticos, de 1966; a Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos, de 1997; a Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos, de 2003; e a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, de 2004;

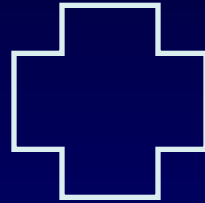
Considerando a Constituição Federal da República Federativa do Brasil, cujos objetivos e fundamentos da soberania, da cidadania, da dignidade da pessoa humana, dos valores sociais do trabalho e da livre iniciativa e do pluralismo político e os objetivos de construir uma sociedade livre, justa e solidária, de garantir o desenvolvimento nacional, de erradicar a pobreza e a marginalização e reduzir as desigualdades sociais e regionais e de promover o bem de todos, sem qualquer tipo de preconceito, ou de discriminação coadunam-se com os documentos internacionais sobre ética, direitos humanos e desenvolvimento;

Considerando a legislação brasileira correlata e pertinente; e

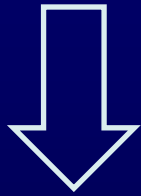
Considerando o disposto na Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, que impõe revisões periódicas a ela, conforme necessidades nas áreas tecnocientífica e ética.

Epidemiologia Clínica Homeopática: premissas para a elaboração de estudos epidemiológicos em homeopatia

Qualidade
metodológica dos
estudos
epidemiológicos
em homeopatia



Estudos
epidemiológicos
que respeitem a
episteme
homeopática



Aplicação dos
princípios da
epidemiologia clínica



Aplicação dos
princípios da clínica
homeopática

Princípios da Epidemiologia Clínica

- População e Amostra
- Probabilidade, Risco e Estatística
- Medidas de Efeito Clínico (Riscos)
- Medida de Precisão (Intervalo de Confiança, IC)
- Validade Interna e Externa
- Confiabilidade e Acurácia dos Resultados
- Erro Sistemático ou Viés
- Erro Aleatório ou Acaso
- Significâncias Clínica e Estatística
- Tamanho da Amostra (NNT)
- Desfechos Clínicos

Clinical trials of homoeopathy

Jos Kleijnen, Paul Knipschild, Gerben ter Riet

Abstract

Objective—To establish whether there is evidence of the efficacy of homoeopathy from controlled trials in humans.

Design—Criteria based meta-analysis. Assessment of the methodological quality of 107 controlled trials in 96 published reports found after an extensive search. Trials were scored using a list of predefined criteria of good methodology, and the outcome of the trials was interpreted in relation to their quality.

Setting—Controlled trials published world wide.

Main outcome measures—Results of the trials with the best methodological quality. Trials of classical homoeopathy and several modern varieties were considered separately.

Results—In 14 trials some form of classical homoeopathy was tested and in 58 trials the same single homoeopathic treatment was given to patients with comparable conventional diagnoses. Combinations of several homoeopathic treatments were tested in 26 trials; isopathy was tested in nine trials. Most trials seemed to be of very low quality, but there were many exceptions. The results showed a positive trend regardless of the quality of the trial or the variety of homoeopathy used. Overall, of the 105 trials with interpretable results, 81 trials indicated positive results whereas in 24 trials no positive effects of homoeopathy were found. The results of the review may be complicated by publication bias, especially in such a controversial subject as homoeopathy.

Conclusions—At the moment the evidence of clinical trials is positive but not sufficient to draw definitive conclusions because most trials are of low methodological quality and because of the unknown role of publication bias. This indicates that there is a legitimate case for further evaluation of homoeopathy, but only by means of well performed trials.

Introduction

A survey of 293 general practitioners in The Netherlands showed that 45% of them think that homoeopathic remedies are efficacious in treating upper respiratory tract infections or hay fever.¹ On the other hand, many doctors do not believe that homoeopathy is an efficacious treatment as it is highly implausible that infinitesimally diluted substances retain their biological effects. It is also often stated that homoeopathy has not been evaluated using modern methods—that is, controlled trials. The first argument may be true, but the second is certainly not true. Reading an article about pollen C30 in hay fever increased our interest in homoeopathy.² We could not believe the positive result (was it coincidence?) and therefore we started to search for further reports. Here we present 107 controlled trials of homoeopathy.

Homoeopathic medicine is a system developed by Samuel Hahnemann from the similia concept: "similia similibus curantur." This implies that a diluted, "potentised" agent, which (when undiluted) in healthy

Department of
Epidemiology and Health
Care Research, University
of Limburg, PO Box 616,
6200 MD Maastricht, The
Netherlands

Jos Kleijnen, MD, research
fellow
Paul Knipschild, MD,
professor of epidemiology
Gerben ter Riet, MD, research
fellow

Correspondence to:
Dr Kleijnen.

BMJ 1991;302:316-23

Qualidade Metodológica dos Ensaio Controlados Randomizados Homeopáticos (ECRH)

- Clinical trials of homoeopathy (BMJ, 1991)
 - metanálise que avaliou a qualidade metodológica dos ensaios controlados randomizados homeopáticos (ECRH);
 - 107 ECRH analisados; 7 critérios de avaliação (escore máximo de 100 pontos);
 - apenas 22 ensaios (21%) foram considerados de boa qualidade metodológica (> 55 pontos);
 - destes, 15 ECRH (68%) evidenciaram a eficácia do tratamento homeopático frente às doenças.

Aplicação da Epidemiologia Clínica ao Ensaio Controlado Randomizado Homeopático (ECRH)

- Premissas epidemiológicas para incrementar a qualidade metodológica do ECRH:
 - amostra significativa de participantes (NNT);
 - randomização corretamente executada;
 - método duplo-cego corretamente executado;
 - sintomas homeopáticos corretamente descritos;
 - conduta medicamentosa corretamente descrita;
 - resultados corretamente descritos;
 - análise estatística corretamente efetuada e descrita.

Princípios da Episteme Homeopática

(Princípios da Clínica Homeopática)

- Princípio da Similitude Terapêutica.
- Experimentação Patogenética Homeopática (MMH).
- Medicamento Único e Individualizado:
 - totalidade sintomática característica;
 - anamnese globalizante (incremento na relação médico-paciente + efeito consulta + efeito placebo).
- Medicamento Dinamizado.

Adaptação do ECR à Episteme Homeopática (Ensaio Controlado Randomizado Homeopático)

- Incorporação das premissas homeopáticas ao ECR (respeito ao paradigma homeopático) ⇒ Ensaio Controlado Randomizado Homeopático (ECRH):
 - individualização do medicamento homeopático;
 - critérios na escolha do medicamento (repertorização e hierarquização dos sinais e sintomas);
 - individualização das doses e das potências homeopáticas;
 - tempo de consulta - duração do estudo;
 - outros eventos adversos (agr., exoneração, RSA e SN);
 - avaliação quali-quantitativa dos desfechos.

RESEARCH

Open Access

Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis

Robert T Mathie^{1*}, Suzanne M Lloyd², Lynn A Legg³, Jürgen Clausen⁴, Sian Moss⁵, Jonathan RT Davidson⁶ and Ian Ford²

Abstract

Background: A rigorous and focused systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs) of individualised homeopathic treatment has not previously been undertaken. We tested the hypothesis that the outcome of an individualised homeopathic treatment approach using homeopathic medicines is distinguishable from that of placebos.

Methods: The review's methods, including literature search strategy, data extraction, assessment of risk of bias and statistical analysis, were strictly protocol-based. Judgment in seven assessment domains enabled a trial's risk of bias to be designated as low, unclear or high. A trial was judged to comprise 'reliable evidence' if its risk of bias was low or was unclear in one specified domain. 'Effect size' was reported as odds ratio (OR), with arithmetic transformation for continuous data carried out as required; OR > 1 signified an effect favouring homeopathy.

Results: Thirty-two eligible RCTs studied 24 different medical conditions in total. Twelve trials were classed 'uncertain risk of bias', three of which displayed relatively minor uncertainty and were designated reliable evidence; 20 trials were classed 'high risk of bias'. Twenty-two trials had extractable data and were subjected to meta-analysis; OR = 1.53 (95% confidence interval (CI) 1.22 to 1.91). For the three trials with reliable evidence, sensitivity analysis revealed OR = 1.98 (95% CI 1.16 to 3.38).

Conclusions: Medicines prescribed in individualised homeopathy may have small, specific treatment effects. Findings are consistent with sub-group data available in a previous 'global' systematic review. The low or unclear overall quality of the evidence prompts caution in interpreting the findings. New high-quality RCT research is necessary to enable more decisive interpretation.

Keywords: Individualised homeopathy, Meta-analysis, Randomised controlled trials, Systematic review

Background

The nature of the research evidence in homeopathy is a matter of ongoing scientific debate. Homeopathy's advocates tend to deny the worth of randomised controlled trials (RCTs) [1] or over-interpret their findings, whilst its critics dispute the therapy's scientific rationale and the existence of any positive findings in the research literature [2]. There is a need to temper these divergent opinions by considering the existing RCT evidence from an objective, rigorous and transparent assessment of the

research, reflecting its particular nature and intrinsic methodological quality.

Five systematic reviews have examined the RCT research literature on homeopathy as a whole, including the broad spectrum of medical conditions that have been researched and by all forms of homeopathy: four of these 'global' systematic reviews reached the conclusion that, with important caveats [3], the homeopathic intervention probably differs from placebo [4-7]. By contrast, the most recent global systematic review, by Shang et al., concluded there was "weak evidence for a specific effect of homeopathic remedies...compatible with the notion

* Correspondence: rmathie@britishhomeopathic.org

¹British Homeopathic Association, Luton, UK

Full list of author information is available at the end of the article



RESEARCH

Open Access



Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis

Robert T. Mathie^{1*}, Nitish Ramparsad², Lynn A. Legg³, Jürgen Clausen⁴, Sian Moss¹, Jonathan R. T. Davidson⁵, Claudia-Martina Messow² and Alex McConnachie²

Abstract

Background: A rigorous systematic review and meta-analysis focused on randomised controlled trials (RCTs) of non-individualised homeopathic treatment has not previously been reported. We tested the null hypothesis that the main outcome of treatment using a non-individualised (standardised) homeopathic medicine is indistinguishable from that of placebo. An additional aim was to quantify any condition-specific effects of non-individualised homeopathic treatment.

Methods: Literature search strategy, data extraction and statistical analysis all followed the methods described in a pre-published protocol. A trial comprised 'reliable evidence' if its risk of bias was low or it was unclear in one specified domain of assessment. 'Effect size' was reported as standardised mean difference (SMD), with arithmetic transformation for dichotomous data carried out as required; a negative SMD indicated an effect favouring homeopathy.

Results: Forty-eight different clinical conditions were represented in 75 eligible RCTs. Forty-nine trials were classed as 'high risk of bias' and 23 as 'uncertain risk of bias'; the remaining three, clinically heterogeneous, trials displayed sufficiently low risk of bias to be designated reliable evidence. Fifty-four trials had extractable data: pooled SMD was -0.33 (95% confidence interval (CI) -0.44, -0.21), which was attenuated to -0.16 (95% CI -0.31, -0.02) after adjustment for publication bias. The three trials with reliable evidence yielded a non-significant pooled SMD: -0.18 (95% CI -0.46, 0.09). There was no single clinical condition for which meta-analysis included reliable evidence.

Conclusions: The quality of the body of evidence is low. A meta-analysis of all extractable data leads to rejection of our null hypothesis, but analysis of a small sub-group of reliable evidence does not support that rejection. Reliable evidence is lacking in condition-specific meta-analyses, precluding relevant conclusions. Better designed and more rigorous RCTs are needed in order to develop an evidence base that can decisively provide reliable effect estimates of non-individualised homeopathic treatment.

Keywords: Non-individualised homeopathy, Meta-analysis, Randomised controlled trials, Sensitivity analysis, Systematic review

* Correspondence: robertmathie@hri-research.org

¹Homeopathy Research Institute, London, UK

Full list of author information is available at the end of the article



Epidemiologia Clínica Homeopática: tipos de estudos epidemiológicos em homeopatia

Estudos Observacionais Descritivos

Relato de Caso ou Série de Casos

PubMed (“case report” AND “homeopathy”): 248 estudos

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=case+report+homeopathy&sort=date>

PubMed (“case series” AND “homeopathy”): 47 estudos

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=case+series+homeopathy&sort=date>



Homeopathic clinical case reports: Development of a supplement (HOM-CASE) to the CARE clinical case reporting guideline



R.A. van Haselen

International Institute for Integrated Medicine, 22 Eden Street, Suite 467, Kingston KT1 1DN, United Kingdom

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 March 2015

Received in revised form

13 December 2015

Accepted 29 December 2015

Available online 4 January 2016

Keywords:

Homeopathy

Reporting guideline development

Clinical case reports

Modified Delphi technique

ABSTRACT

Objective: Develop a criteria catalog serving as a guideline for authors to improve the quality of reporting clinical case reports in homeopathy.

Method: An online Delphi process was initiated with a panel of 19 homeopathic experts from Europe, the USA and India. Homeopathy specific item selection took place in three rounds of adjusting. The selected items can be used as an extension of the CARE clinical case reporting guideline.

Results: Eight homeopathy specific 'core' items were selected from a list of 31 suggested items; (1) the clinical history from a homeopathic perspective; (2) the type of homeopathy; detailed description of the medication—(3) nomenclature, (4) manufacture, (5) galenic form + dosage; outcomes—(6) objective evidence if available, (7) occurrence homeopathic aggravation, (8) assessment possible causal attribution of changes to the homeopathic treatment.

A further 4 items were recommended for consideration as optional items when case reports are used for specific, in particular educational, purposes.

The 8 core items can be used, merged into 6 items, as a homeopathy specific (HOM-CASE) extension to the CARE clinical case reporting guideline items 6, 9 and 10.

Conclusion: Use of the HOM-CASE guideline extension will contribute to transparent and accurate reporting and can significantly improve the quality and reliability of clinical case reports in homeopathy.

© 2016 Published by Elsevier Ltd.

Individualized Treatment of Bone Marrow Edema of the Knee With the Aid of Classical Homeopathy: A Report of 2 Cases

Dionysis Tsintzas¹, Seema Mahesh² and George Vithoulkas^{3,4}

¹Amfilochia Rehabilitation Center, General Hospital of Aitolakarnania, Agrinion, Greece. ²Centre for Classical Homeopathy, Bangalore, India. ³University of the Aegean, Lesbos, Greece. ⁴International Academy of Classical Homeopathy Alonissos, Northern Sporades, Greece.

Clinical Medicine Insights: Case Reports
Volume 13: 1–5
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1179547620904896



ABSTRACT

BACKGROUND: Bone marrow edema lesions around the knee are a common magnetic resonance image finding. They constitute a central component of a wide variety of inflammatory and noninflammatory conditions affecting the knee joint. Those lesions are not only a significant source of pain, but are also connected to many musculoskeletal pathologies.

CASE REPORT: We describe 2 cases of bone marrow edema of the knee joint treated with the aid of Classical Homeopathy. In both of the cases, *Arnica montana* was the chosen homeopathic remedy.

CONCLUSIONS: The results of the treatment are promising, encouraging for more research on this area.

KEYWORDS: *Arnica*, bone marrow, homeopathy, knee, edema

RECEIVED: December 4, 2019. **ACCEPTED:** December 6, 2019.

TYPE: Case Report

FUNDING: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS: The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

CORRESPONDING AUTHOR: Dionysis Tsintzas, Paliauli Amfilochias, 30500 Amfilochia, Greece. Email: dentsin@hotmail.com

Case series of an alternative therapy for generalised lichen planus: Four case studies

LAWRENCE CHUKWUDI NWABUDIKE¹, MAGDALENA MIULESCU² and ALIN LAURENTIU TATU³

¹Department of Outpatient Dermatology, 'N. Paulescu' National Institute of Diabetes, 023553 Bucharest;

²Department of Morphological and Functional Sciences, Faculty of Medicine and Pharmacy, 'Dunărea de Jos' University of Galați; ³Medical and Pharmaceutical Research Unit/Competitive, Interdisciplinary Research Integrated Platform, 'Dunărea de Jos', ReForm-UDJG,

Research Centre in the Field of Medical and Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Pharmacy/Pharmacology Sciences, 'Dunărea de Jos' University of Galați, 800010 Galați, Romania

Received November 11, 2018; Accepted April 1, 2019

DOI: 10.3892/etm.2019.7677

Abstract. Lichen planus (LP) is an idiopathic, cell-mediated immune disorder, accompanied by itching. Spontaneous remission occurs. Topical and systemic therapies are utilised. Four cases of generalized LP with and without mucosal involvement treated homeopathically are presented. Case 1: A 48-year-old female presented with a 7-month history of generalized itchy rash, which had been diagnosed as LP, treated unsuccessfully with topical steroids and removal of dental fillings. Examination revealed violaceous papules on upper and lower limbs, oral mucosal lesions and an irregular, erythematous, blanching, macular rash on the chest. She received homeopathic *Ignatia amara* at medication dilution factor (MK) potency, weekly dose and went into remission at 3 months. Patient remains in remission. Case 2: A 65-year-old female presented with a 27-year history of generalized, LP, which had been unresponsive to topical steroids. Examination showed generalized, violaceous papules, with no mucosal involvement. She received homeopathic *Aurum metallicum*, MK potency, weekly, and went into remission. She relapsed at 8 months after onset of therapy, following a very stressful incident, but gained remission again with *Aurum metallicum* after 1 month of therapy. She remains in remission. Case 3: A 38-year-old male presented with a 21-year history of generalized LP. Medical history was significant for hepatitis B and asthma. Topical steroid therapy was only partially successful. Examination revealed generalized, violaceous

papules, with oral and genital involvement. He received homeopathic *Lycopodium* at MK potency, weekly, and remitted by 2 months. He remains in remission. Case 4: A 41-year-old male presented with a 12-year history of generalized hypertrophic LP, which had responded partially to topical steroids and ultraviolet A therapy. Medical history was significant for reduced sense of smell. Examination revealed generalized, violaceous, hypertrophic papules and nodules. He received homeopathic *Carcinosinum* at MK potency and remitted at 6-months. In its long-standing, generalized form, with mucosal involvement, LP may respond to individualized homeopathy. More research may clarify homeopathy's place in LP therapy.

Introduction

Lichen planus (LP) is an idiopathic, cell-mediated immune disorder, accompanied by itching, mucosal lesions and characteristic skin lesions in most cases. The clinical manifestations of LP have been described as the '6 Ps' of LP, namely: Pruritic, purple, polygonal, planar, papules and plaques, encompassing the main manifestations of this disorder (1). Different subtypes of LP are more prevalent in certain populations and sub groups, for example, actinic, hypertrophic, pigmentosus and childhood variants are more common in African American and darker-skinned populations. Of note, childhood LP has a greater male prevalence, which is unusual for an autoimmune disorder (1).

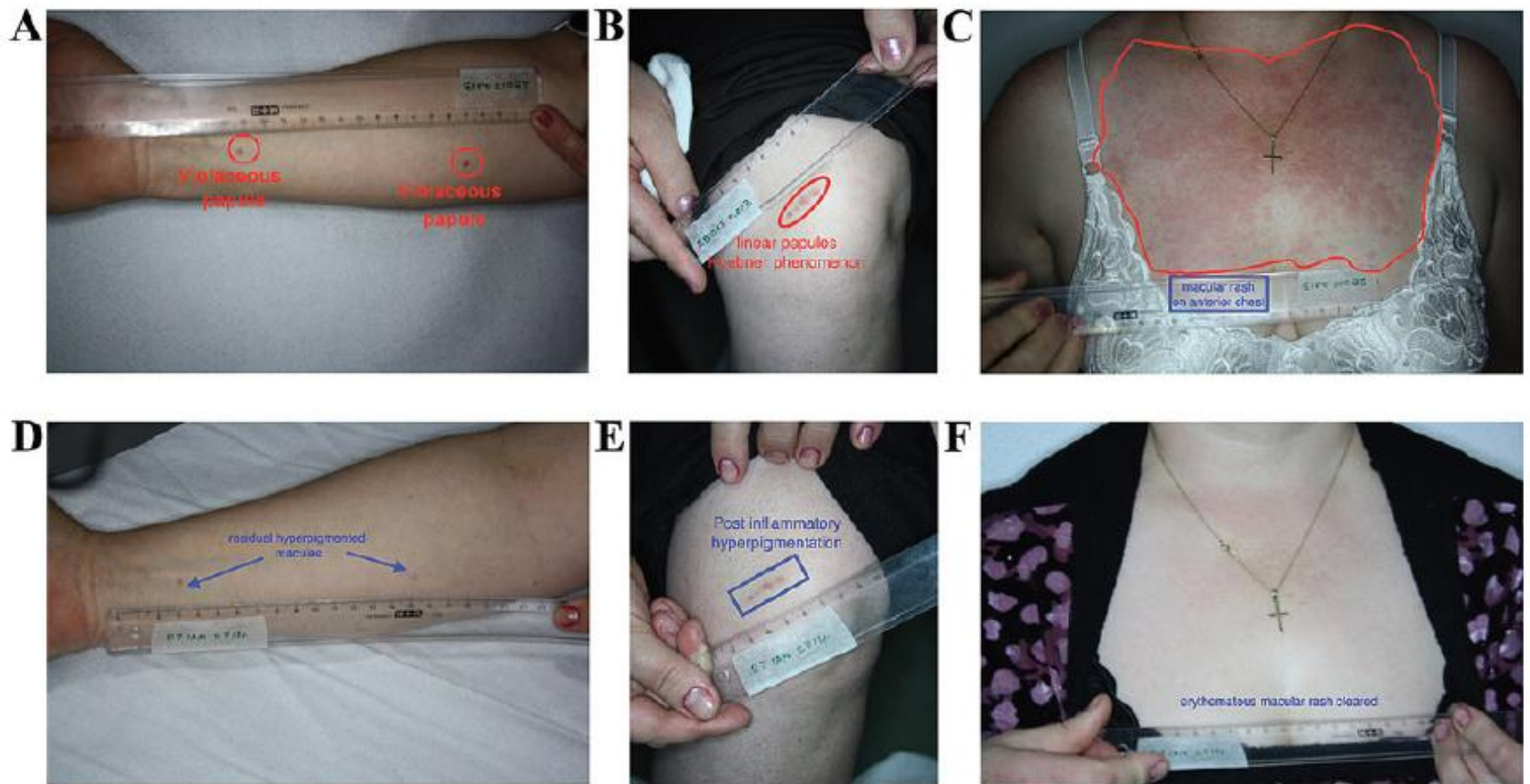


Figure 1. (A) Violaceous papules on right forearm. (B) Linear distribution of violaceous papules of left knee in Koebner phenomenon. (C) Erythematous, irregularly-defined macules on chest. (D) Remission with lesions cleared from forearm. (E) Residual hyperpigmentation of remitted lichen planus. (F) Remission of erythematous macules on chest.

CLINICAL

Homeopathic practice in Intensive Care Units: objective semiology, symptom selection and a series of sepsis cases

MZ Teixeira^{1,*}, SM Leal, VMFA Ceschin

¹*Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil*

Abstract: Homeopathy has been used for more than two hundred years to treat chronic disease using various approaches in a wide range of diseases. However, for acute disease and critical illness, application has been limited by inadequate training of homeopathic physicians and the small number of pertinent clinical studies. In view of the difficulty of practising homeopathy in Intensive Care Units (ICU), a protocol was developed to facilitate description of objective homeopathic symptoms with a ranking of symptoms appropriate for these situations (*Protocol for Objective Homeopathic Semiology*). Examples of favorable results with individualized homeopathic treatments for a series of cases of Systemic Inflammatory Response Syndrome (sepsis) are described. *Homeopathy* (2008) 97, 206–213.

Keywords: Homeopathy; Acute disease; Critical illness; Homeopathic semiology; Intensive care units; Sepsis

Estudos Observacionais Analíticos

Estudo de Coorte

PubMed (“cohort” AND “homeopathy”): 296 estudos

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cohort+homeopathy&sort=date>



Recommendations for Designing, Conducting and Reporting Observational Studies in Homeopathy

Michael Teut¹ Harald Walach^{2,3,4} Roja Varanasi⁵ Raj K. Manchanda⁵ Praveen Oberai⁵
Elizabeth Thompson⁶ Susanne Ulbrich-Zürni⁷

¹Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²Department of Pediatric Gastroenterology, Medical University Poznan, Poznan, Poland

³Department of Psychology, Universität Witten-Herdecke, Witten, Germany

⁴Change Health Science Institute, Berlin, Germany

⁵Central Council for Research in Homoeopathy, New Delhi, India

⁶National Centre for Integrative Medicine (NCIM), Litfield Medical Centre, Bristol, United Kingdom

⁷Institute of Integrative Medicine, Universität Witten-Herdecke, Witten, Germany

Address for correspondence Michael Teut, Dr. med., Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité Universitätsmedizin Berlin, Luisenstr. 57, 10117 Berlin, Germany (e-mail: michael.teut@charite.de).

Homeopathy

Abstract

Background Randomized placebo-controlled trials are considered to be the gold standard in clinical research and have the highest importance in the hierarchical system of evidence-based medicine. However, from the viewpoint of decision makers, due to lower external validity, practical results of efficacy research are often not in line with the huge investments made over decades.

Method We conducted a narrative review. With a special focus on homeopathy, we give an overview on cohort, comparative cohort, case-control and cross-sectional study designs and explain guidelines and tools that help to improve the quality of observational studies, such as the STROBE Statement, RECORD, GRACE and ENCePP Guide.

Results Within the conventional medical research field, two types of arguments have been employed in favor of observational studies. First, observational studies allow for a more generalizable and robust estimation of effects in clinical practice, and if cohorts are large enough, there is no over-estimation of effect sizes, as is often feared. We argue that observational research is needed to balance the current over-emphasis on internal validity at the expense of external validity. Thus, observational research can be considered an important research tool to describe “real-world” care settings and can assist with the design and inform the results of randomised controlled trials.

Conclusions We present recommendations for designing, conducting and reporting observational studies in homeopathy and provide recommendations to complement the STROBE Statement for homeopathic observational studies.

Keywords

- observational studies
- homeopathy
- complementary and alternative medicine
- STROBE guidelines
- cohort studies
- comparative cohort studies
- case-control studies
- cross-sectional studies

Comparative Effectiveness of Homoeopathic vs. Conventional Therapy in Usual Care of Atopic Eczema in Children: Long-Term Medical and Economic Outcomes

Stephanie Roll^{1*}, Thomas Reinhold¹, Daniel Pach¹, Benno Brinkhaus¹, Katja Icke¹, Doris Staab², Tanja Jäckel¹, Karl Wegscheider³, Stefan N. Willich¹, Claudia M. Witt^{1,4}

1 Institute for Social Medicine, Epidemiology, and Health Economics, Charité University Medical Centre, Berlin, Germany, **2** Department of Paediatric Pulmonology and Immunology, Charité University Medical Centre, Berlin, Germany, **3** Department of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Centre, Hamburg-Eppendorf, Germany, **4** Centre for Integrative Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, United States of America

Abstract

Background: One in five children visiting a homeopathic physician suffers from atopic eczema.

Objectives: We aimed to examine the long-term effectiveness, safety and costs of homoeopathic vs. conventional treatment in usual medical care of children with atopic eczema.

Methods: In this prospective multi-centre comparative observational non-randomized rater-blinded study, 135 children (48 homoeopathy, 87 conventional) with mild to moderate atopic eczema were included by their respective physicians. Depending on the specialisation of the physician, the primary treatment was either standard conventional treatment or individualized homeopathy as delivered in routine medical care. The main outcome was the SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) at 36 months by a blinded rater. Further outcomes included quality of life, conventional medicine consumption, safety and disease related costs at six, 12 and 36 months after baseline. A multilevel ANCOVA was used, with physician as random effect and the following fixed effects: age, gender, baseline value, severity score, social class and parents' expectation.

Results: The adjusted mean SCORAD showed no significant differences between the groups at 36 months (13.7 95% CI [7.9–19.5] vs. 14.9 [10.4–19.4], $p = 0.741$). The SCORAD response rates at 36 months were similar in both groups (33% response: homoeopathic 63.9% vs. conventional 64.5%, $p = 0.94$; 50% response: 52.0% vs. 52.3%, $p = 0.974$). Total costs were higher in the homoeopathic versus the conventional group (months 31–36 200.54 Euro [132.33–268.76] vs. 68.86 Euro [9.13–128.58], $p = 0.005$).

Conclusions: Taking patient preferences into account, while being unable to rule out residual confounding, in this long-term observational study, the effects of homoeopathic treatment were not superior to conventional treatment for children with mild to moderate atopic eczema, but involved higher costs.

Estudos Experimentais

Ensaio Controlado Randomizado

PubMed (“randomized controlled trial” AND “homeopathy”): 521 estudos

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=randomized+controlled+trial+homeopathy&sort=date>

PubMed (“randomized double-blind placebo-controlled” AND
“homeopathy”): 146 resultados

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=randomized%2C+double-blind%2C+placebo-controlled+homeopathy&sort=date>



Universidade de São Paulo

BRASIL



Teses e Dissertações



ACERVO

PESQUISA

COOPERAÇÃO

SUA TESE

CADASTRO

Sistemas com os quais cooperamos

ESTE DOCUMENTO

Visitas 1775
Downloads 392

OUTROS DOCUMENTOS

Biológicas
Unidade
Área de concentração
Autor
Orientador

Tese de Doutorado

Título original Ensaio clínico quali-quantitativo para avaliar a eficácia e a efetividade do tratamento homeopático individualizado na rinite alérgica perene

Autor Teixeira, Marcus Zulian

E-mail mzulian@usp.br

Unidade Faculdade de Medicina (FM)

Área de concentração Emergências Clínicas

Orientador ✕ Martins, Milton de Arruda

Banca Examinadora
✕ Lin, Chin An
✕ Martins, Milton de Arruda
✕ Rodrigues Neto, João Felício
✕ Saldiva, Paulo Hilario Nascimento
✕ Tibério, Iolanda de Fátima Lopes Calvo

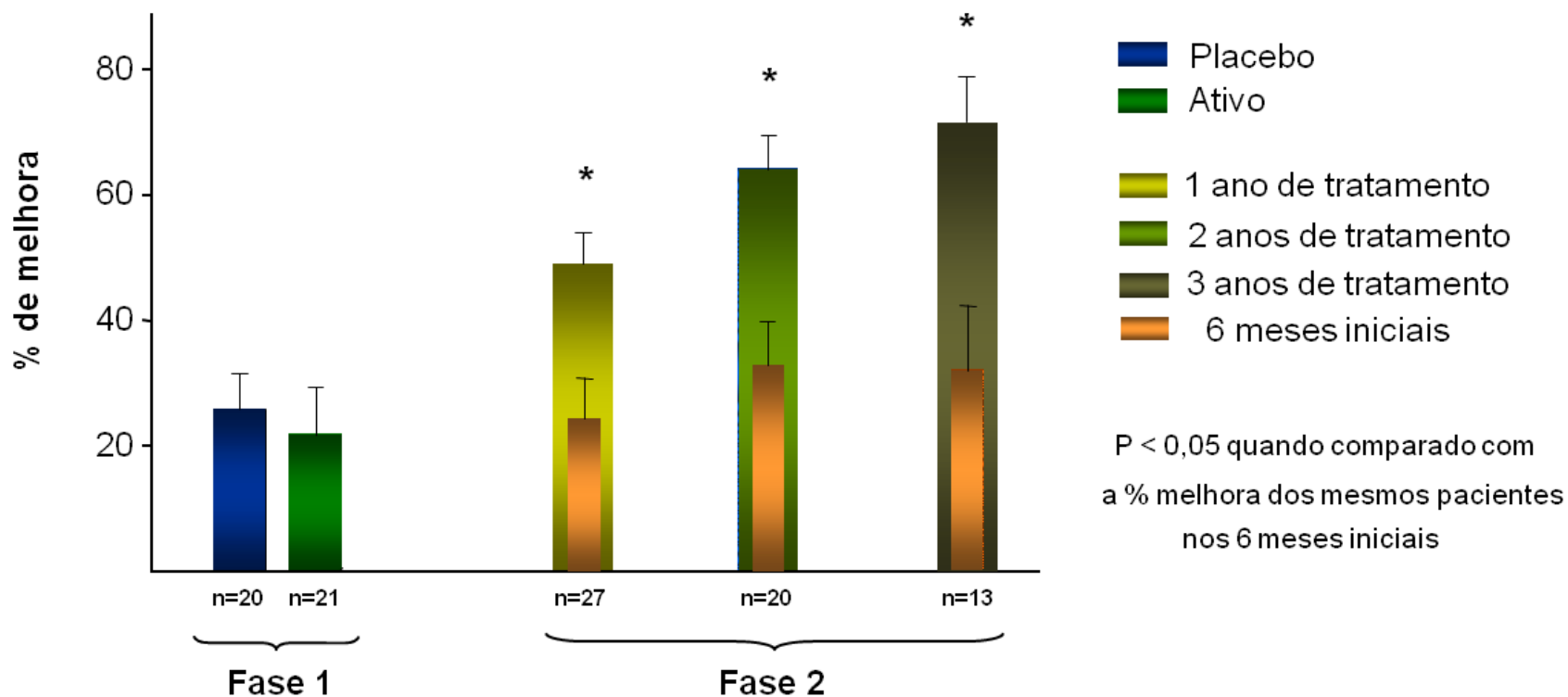
Data da Defesa 06/02/2009

Palavras-chave
✕ Alergia e imunologia
✕ Efeito placebo
✕ Ensaio clínico controlado
✕ Ensaio clínico controlado aleatório
✕ Homeopatia
✕ Projetos de pesquisa
✕ Rinite

Resumo Original

INTRODUÇÃO: A rinite alérgica é uma condição clínica comum que apresenta sintomas diversos num significativo número de pacientes, deteriorando a qualidade de vida daqueles refratários aos tratamentos usuais (anti-histamínicos e corticosteróides nasais tópicos). Apresentando princípios curativos similares, a imunoterapia sublingual e a homeopatia podem reduzir os sintomas e a necessidade de medicamentos na rinite alérgica, embora a eficácia e a efetividade de ambas terapêuticas não sejam ainda suficientemente conhecidas. **OBJETIVOS:** O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade clínica do tratamento homeopático individualizado prolongado, comparativamente ao placebo, em adultos portadores de rinite alérgica perene. **MÉTODOS:** Um total de 41 pacientes com rinite alérgica perene foi alocado numa primeira fase duplo-cego e placebo-controlada durante seis meses, sendo tratada com doses sublinguais semanais de medicamentos homeopáticos individualizados ou placebo. Após esta fase inicial fechada, todos os pacientes foram convidados a participar de uma segunda fase controlada aberta, em que receberiam tratamento homeopático pelo período máximo de 36 meses, e os resultados foram comparados aos resultados da fase inicial. **CONCLUSÃO:** Os dados sugerem a eficácia e a efetividade do tratamento homeopático individualizado prolongado na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com rinite alérgica perene.

Porcentagem de melhora dos sinais e sintomas da rinite nas Fases 1 e 2



ORIGINAL PAPER

The placebo effect and homeopathy

Marcus Z Teixeira*, Cristina H F F Guedes, Patrícia V Barreto and Milton A Martins

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Background: Like other forms of medicine, including Complementary and Alternative Medicine (CAM), homeopathy elicits expectations in patients. The physician–patient relationship, personal and comprehensive treatment and lack of adverse effects are elements in creating positive expectations. Other elements may be associated with negative expectations.

Methods: We conducted a systematic literature review on placebo and nocebo effects in acupuncture and homeopathy using Medline.

Results: Findings on the psychophysiological and neuromediating mechanisms of the placebo–nocebo phenomenon are reviewed. Studies of these effects reveal how expectations and unconscious conditioning can be measured by imaging and EEG methods. They result in significant, non-specific therapeutic effects, which may confuse the evaluation of the specific therapeutic effects treatment, hampering selection of the *simillimum*.

Conclusions: Directions for future research on non-specific therapeutic effects of homeopathy to improve clinical practice and clinical research are discussed. *Homeopathy* (2010) 99, 119–129.

Keywords: Placebo; Nocebo; Specific effects; Non-specific effects; Expectation; Conditioning; Imaging; qEEG; Homeopathy; Acupuncture

ORIGINAL PAPER

Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis



Marcus Zulian Teixeira^{a,*}, Sérgio Podgaec^{a,b} and Edmund Chada Baracat

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Background: Endometriosis is a chronic inflammatory disease that causes difficult-to-treat pelvic pain. Thus being, many patients seek help in complementary and alternative medicine, including homeopathy. The effectiveness of homeopathic treatment for endometriosis is controversial due to the lack of evidences in the literature. The aim of the present randomized controlled trial is to assess the efficacy of potentized estrogen compared to placebo in the treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis.

Methods/design: The present is a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a homeopathic medicine individualized according to program 'New Homeopathic Medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude' (<http://newhomeopathicmedicines.com>). Women with endometriosis, chronic pelvic pain and a set of signs and symptoms similar to the adverse events caused by estrogen were recruited at the Endometriosis Unit of Division of Clinical Gynecology, Clinical Hospital, School of Medicine, University of São Paulo (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP). The participants were selected based on the analysis of their medical records and the application of self-report structured questionnaires. A total of 50 women meeting the eligibility criteria will be randomly allocated to receive potentized estrogen or placebo. The primary clinical outcome measure will be severity of chronic pelvic pain. Statistical analysis will be performed on the intention-to-treat and per-protocol approaches comparing the effect of the homeopathic medicine versus placebo after 24 weeks of intervention.

Discussion: The present study was approved by the research ethics committee of HCFMUSP and the results are expected in 2016.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427386>. Homeopathy (2016) 105, 240–249.

Keywords: Endometriosis; Pelvic pain; Estrogen; Protocol; Homeopathy; Clinical symptoms; Randomized controlled trial

Introduction

Endometriosis is a chronic inflammatory disease characterized by ectopic implantation and growth of endometrial tissue (ovaries, peritoneum, retrocervical region, rectosig-

moid colon and bladder, among others). It affects about 10–15% of women of reproductive age, which corresponds to 70 million cases worldwide. The most common complaints among women with endometriosis are

*Correspondence: Marcus Zulian Teixeira, Hospital das Clínicas da FMUSP, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 10º andar, sala 10.166, 05403-000 São Paulo/SP, Brazil.

E-mail: mzulian@usp.br, marcus@homeoculian.med.br

Received 7 May 2015; revised 1 March 2016; accepted 9 March 2016



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb



Full length article

Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study



Marcus Zulian Teixeira^{a,*}, Sérgio Podgaec^{a,b}, Edmund Chada Baracat^a

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

^bJewish Teaching and Research Institute, Albert Einstein Hospital, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 November 2016

Received in revised form 20 January 2017

Accepted 21 January 2017

Available online xxx

Keywords:

Homeopathy

Endometriosis

Pelvic pain

Homeopathic remedy

Rebound effect

Placebo

Randomized controlled trial (RCT)

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of potentized estrogen compared to placebo in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain (EAPP).

Study design: The present was a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial that included 50 women aged 18–45 years old with diagnosis of deeply infiltrating endometriosis based on magnetic resonance imaging or transvaginal ultrasound after bowel preparation, and score ≥ 5 on a visual analogue scale (VAS: range 0 to 10) for endometriosis-associated pelvic pain. Potentized estrogen (12cH, 18cH and 24cH) or placebo was administered twice daily per oral route. The primary outcome measure was change in the severity of EAPP global and partial scores (VAS) from baseline to week 24, determined as the difference in the mean score of five modalities of chronic pelvic pain (dysmenorrhea, deep dyspareunia, non-cyclic pelvic pain, cyclic bowel pain and/or cyclic urinary pain). The secondary outcome measures were mean score difference for quality of life assessed with SF-36 Health Survey Questionnaire, depression symptoms on Beck Depression Inventory (BDI), and anxiety symptoms on Beck Anxiety Inventory (BAI).

Results: The EAPP global score (VAS: range 0 to 50) decreased by 12.82 ($P < 0.001$) in the group treated with potentized estrogen from baseline to week 24. Group that used potentized estrogen also exhibited partial score (VAS: range 0 to 10) reduction in three EAPP modalities: dysmenorrhea (3.28; $P < 0.001$), non-cyclic pelvic pain (2.71; $P = 0.009$), and cyclic bowel pain (3.40; $P < 0.001$). Placebo group did not show any significant changes in EAPP global or partial scores. In addition, the potentized estrogen group showed significant improvement in three of eight SF-36 domains (bodily pain, vitality and mental health) and depression symptoms (BDI). Placebo group showed no significant improvement in this regard. These results demonstrate superiority of potentized estrogen over placebo. Few adverse events were associated with potentized estrogen.

Conclusions: Potentized estrogen (12cH, 18cH and 24cH) at a dose of 3 drops twice daily for 24 weeks was significantly more effective than placebo for reducing endometriosis-associated pelvic pain.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02427386.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Endometriosis is an estrogen-dependent condition characterized by presence of extrauterine endometrial tissue and it affects 10 to 15% of women of reproductive age [1,2]. While diagnostic certainty requires surgery, the accuracy of non-invasive methods

for diagnosis of deep endometriosis, such as magnetic resonance imaging (MRI) and transvaginal ultrasound (TVU), is quite high when performed by experienced professionals [3–10].

Endometriosis-associated pelvic pain (EAPP) encompasses dysmenorrhea, deep dyspareunia, non-cyclic pelvic pain, cyclic bowel pain and/or cyclic urinary pain. The most common treatment includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs, combined oral contraceptives, and progestins. Although partially effective, most of these options are associated with systemic side effects, while the need for repeated or regular administration impairs long-term acceptability, resulting in decreased efficacy [11,12].

* Corresponding author. Hospital das Clínicas da FMUSP, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 10º andar, sala 10.166, 05403-000 São Paulo/SP, Brazil.

E-mail address: mzulian@usp.br (M.Z. Teixeira).

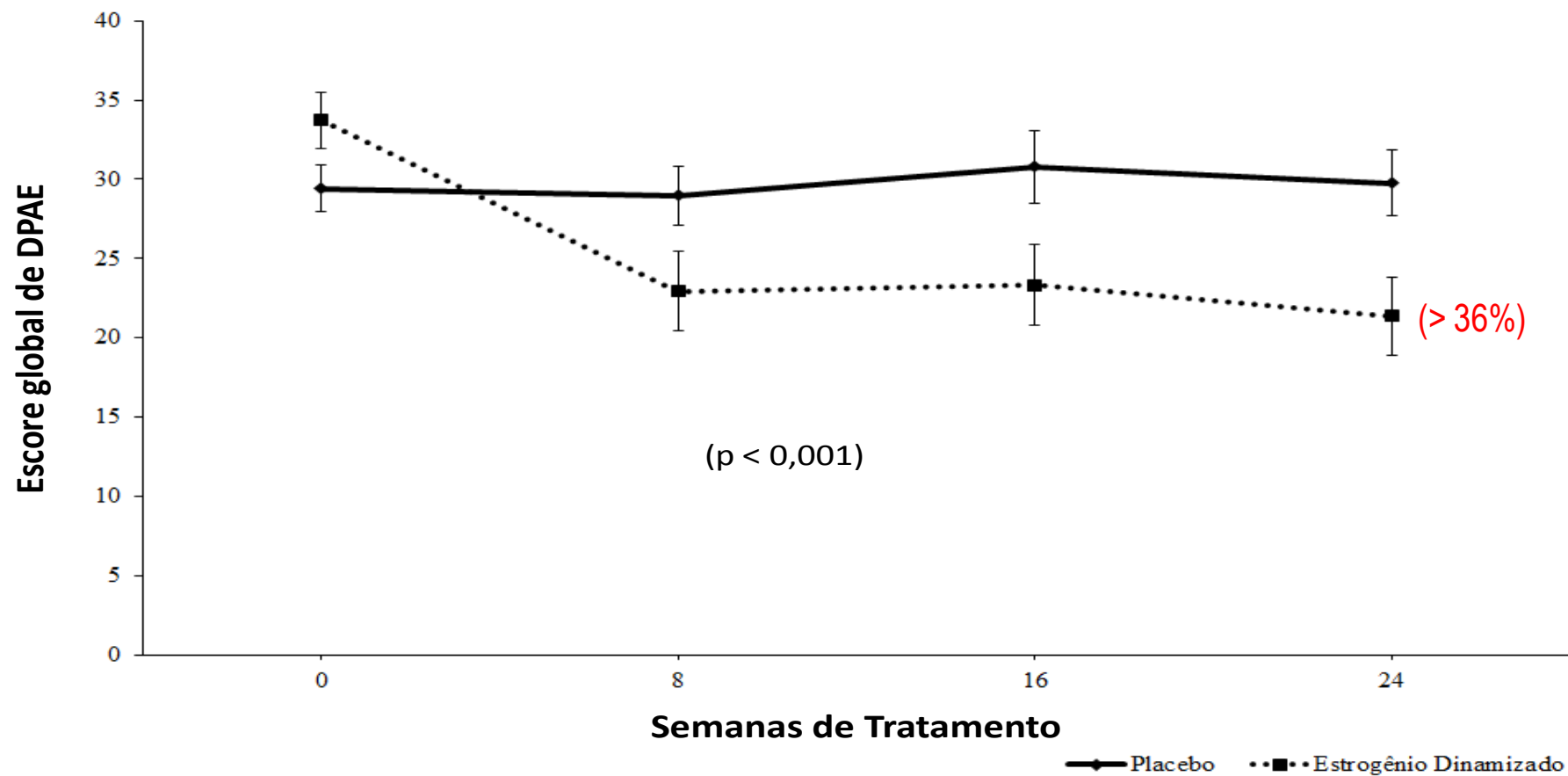


Fig. 2. Escore global de DPAE (média; erro padrão) entre os momentos basal e final (semanas 0-24) nos grupos placebo e estrogênio potencializado (dinamizado) (análise por intenção de tratar).

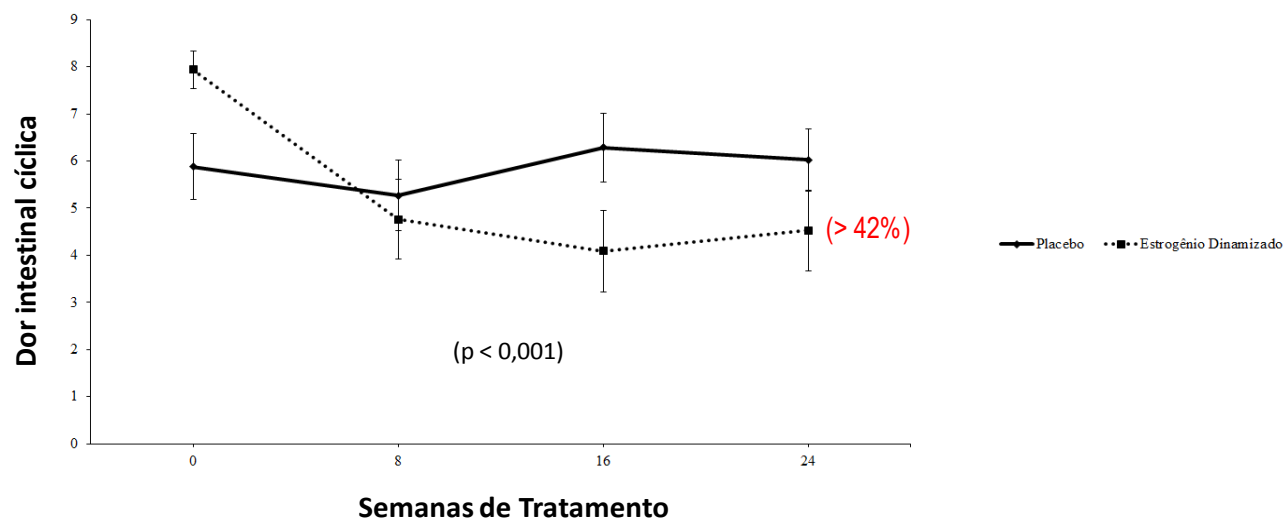
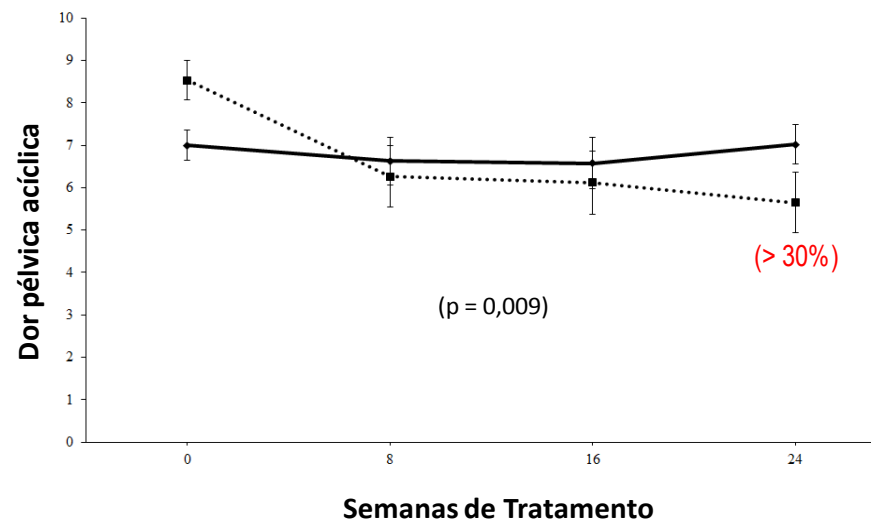
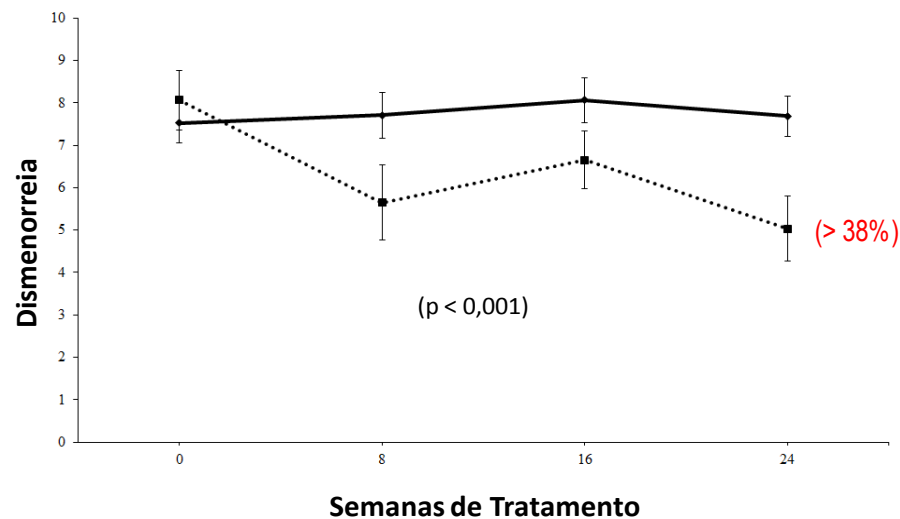


Fig. 3. Escore parcial (média; erro padrão) de três modalidades de DPAE (dismenorreia, dor pélvica acíclica e dor intestinal cíclica) entre as semanas 0-24 nos grupos placebo e estrogênio dinamizado (análise por intenção de tratar).

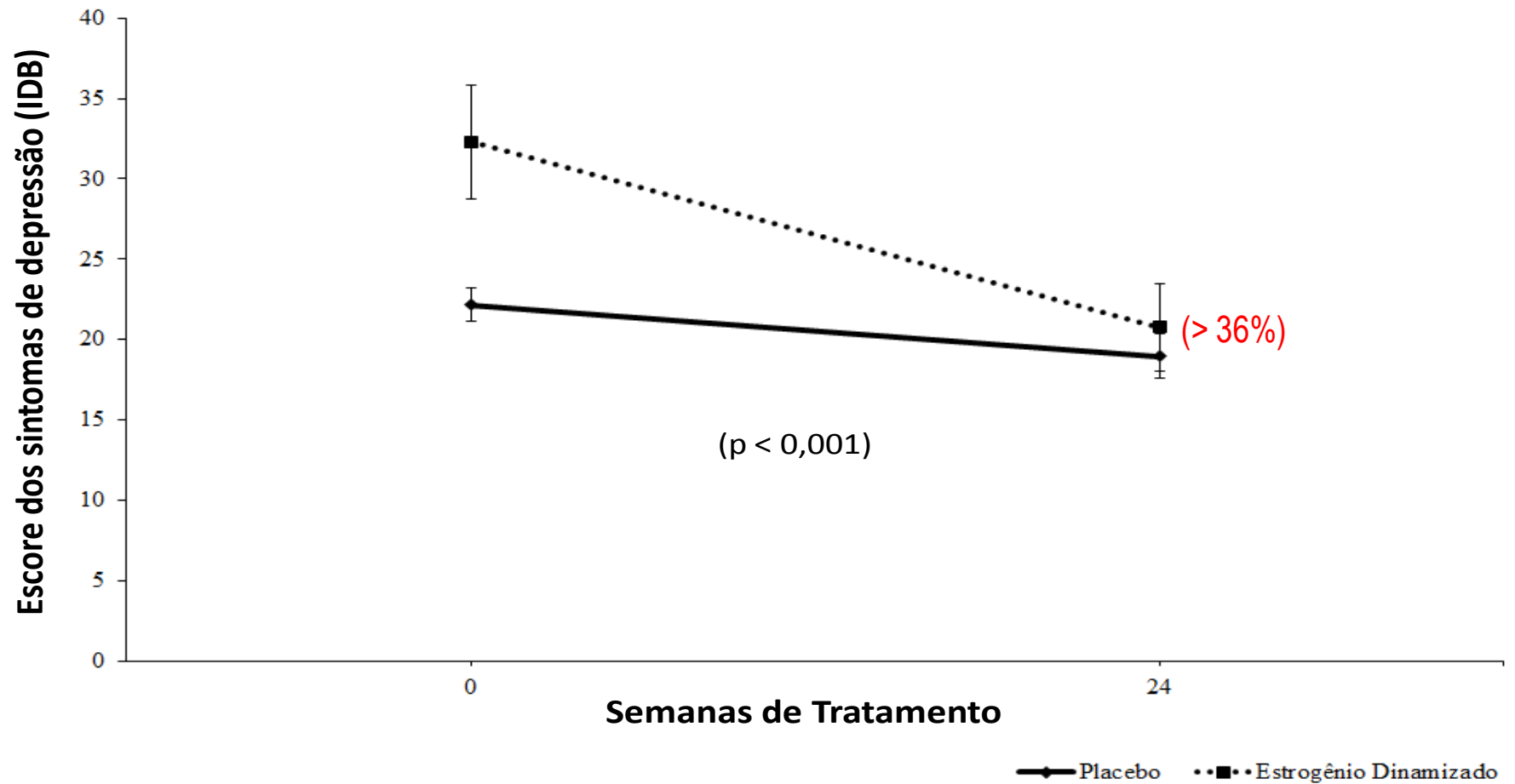


Fig. 5. Escore (média; erro padrão) dos sintomas de depressão (IDB) nos momentos basal (semana 0) e final (semana 24) nos grupos placebo e estrogênio dinamizado (análise por protocolo)..

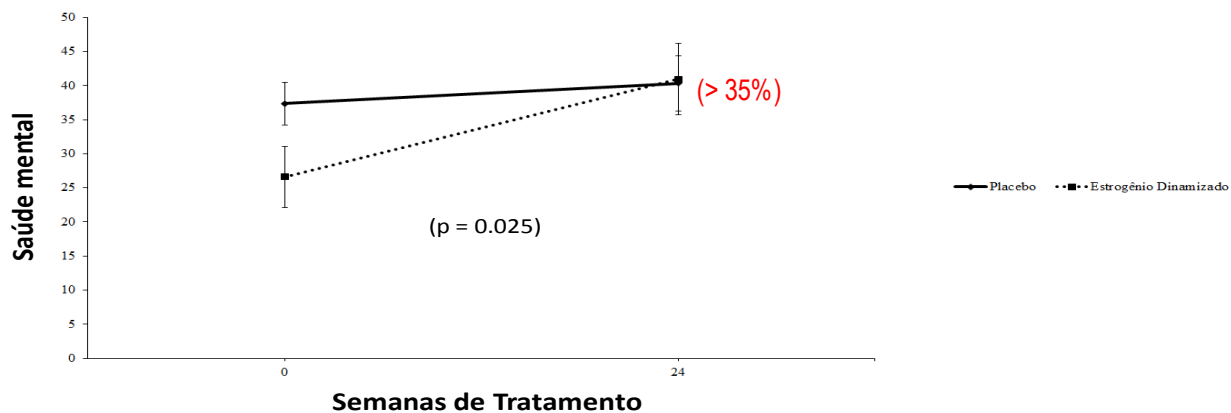
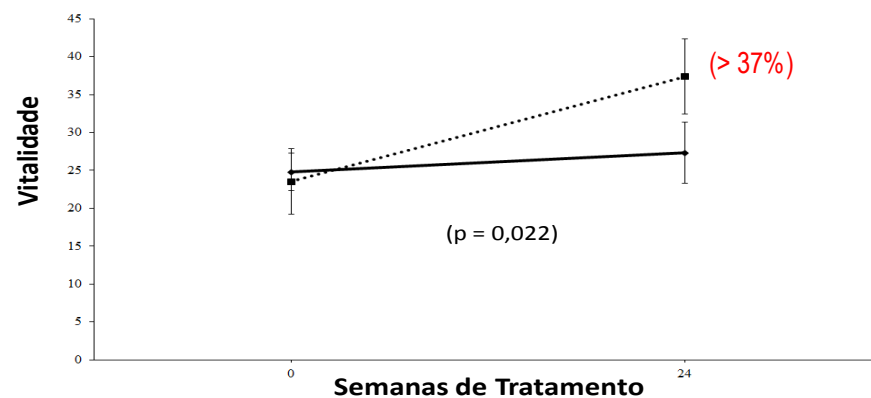
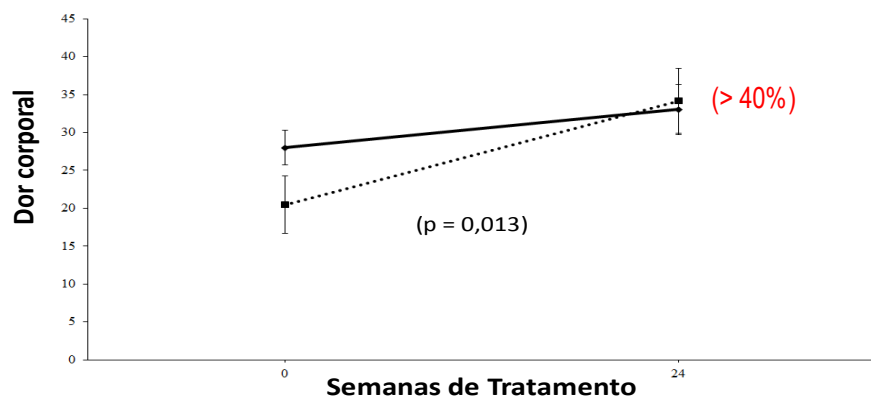


Fig. 4. Escore (média; erro padrão) de três domínios do SF-36 (dor corporal, vitalidade e saúde mental) nos momentos basal (semana 0) e final (semana 24) nos grupos placebo e estrogênio dinamizado (análise por protocolo).

Referências Bibliográficas

- Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica – elementos essenciais. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2006.
- Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Epidemiologia Básica. 2ª ed. São Paulo: Grupo Editorial Nacional, 2010.
- Freire SM. Bioestatística Básica. Rio de Janeiro: Laboratório Médico de Pesquisas Avançadas (L@mpada), 2020. Disponível em: <http://www.lampada.uerj.br/quem-somos/historia/>.

Obrigado!!!

www.homeozulian.med.br