

UBIRATAN CARDINALLI ADLER

**Eficácia e tolerabilidade da homeopatia ou da
fluoxetina no tratamento da depressão**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do Título
de Doutor em Ciências.

São Paulo

2009

Adler, Ubiratan Cardinali

Eficácia e tolerabilidade da homeopatia e da fluoxetina no tratamento da depressão – São Paulo, 2009.

p. v; 95.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Psicobiologia.

1. Transtornos depressivos. 2. Homeopatia. 3. Tratamento.

UBIRATAN CARDINALLI ADLER

Eficácia e tolerabilidade da homeopatia ou da fluoxetina no tratamento da depressão

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Prof. Dr. Helena Maria Calil
Departamento de Psicobiologia

São Paulo

2009

UBIRATAN CARDINALLI ADLER

**Eficácia e tolerabilidade da homeopatia ou da
fluoxetina no tratamento da depressão**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do Título
de Doutor em Ciências.

São Paulo

2009

Adler, Ubiratan Cardinali

Eficácia e tolerabilidade da homeopatia e da fluoxetina no tratamento da depressão – São Paulo, 2009.

p. v; 95.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Psicobiologia.

1. Transtornos depressivos. 2. Homeopatia. 3. Tratamento.

UBIRATAN CARDINALLI ADLER

Eficácia e tolerabilidade da homeopatia ou da fluoxetina no tratamento da depressão

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Prof. Dr. Helena Maria Calil
Departamento de Psicobiologia

São Paulo

2009

Agradecimentos

A minha esposa, Maristela, por ter estado ao meu lado nas incertezas. E foram tantas...

Ao meu filho Thales, por ter tido paciência nas tantas vezes que seu pai não lhe pôde dar a devida atenção, sem perder a ternura e a alegria incansável.

Ao meu pai, Harry, por ter me ensinado a lutar contra moinhos de vento. Quantas saudades...

A minha mãe, Paulina, pelo senso de retidão e carinho sem limites.

A minha orientadora, Helena, por ter aceitado o desafio de orientar uma tese em Homeopatia, e olha que eu estava bastante desorientado...

Às colaboradoras da Homeopatia que deram seu tempo e melhor trabalho para que este trabalho fosse possível: Maristela, Nielce, Amarilys, Adriana e Ana Elisa. Nossa, quanto devo a vocês!

À Farmácia HN-Cristiano, pela doação dos medicamentos homeopáticos e à Farmácia Pharmaessência por per preparado os placebos e reencapsulado a fluoxetina.

À Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ), pelo acolhimento institucional, em especial ao Maia pela confiança e à Wania, por nos ter apresentado.

Aos profissionais do ambulatório de Especialidades da FMJ e do SUS de Jundiaí, pelo apoio que se tornou cada vez mais amigável. Obrigado!

SUMÁRIO

	Página
Resumo	i
Summary	iii
1. Introdução	
1.1. Depressão: episódios de uma doença crônica.	1
1.2. Depressão: epidemiologia	3
1.3. Depressão e prejuízo funcional	4
1.4. Aspectos fisiopatológicos da depressão	6
1.5. Escalas para avaliação da intensidade da depressão	10
1.6. Tratamento convencional com antidepressivos	11
1.7. A Homeopatia como medicina integrativa	15
1.8. A Homeopatia na FMJ	17
2. Objetivos	21
3. Métodos	
3.1. Estudo de série de casos	23
3.2. Estudo de não-inferioridade	24
4. Resultados	
4.1. Estudo de série de casos	31
4.2. Estudo de não-inferioridade: resultados preliminares	44
4.3. Estudo de não-inferioridade: resultados finais	45
5. Discussão	52
6. Conclusões	57
7. Referências bibliográficas	58
8. Anexos	
8.1. Artigo sobre relato de série de casos	69
8.2. Artigo sobre o estudo de não-inferioridade	76

Resumo

A busca por tratamentos “naturais” ou em conformidade com crenças e valores próprios, bem como experiências nas quais o tratamento com antidepressivos causou efeitos adversos desagradáveis ou pareceu ineficaz são razões apontadas por pacientes com depressão para o uso de alternativas ao tratamento convencional. O tratamento homeopático é uma dessas alternativas, apesar da falta de estudos clínicos que indiquem a eficácia de qualquer método de homeopatia no tratamento da depressão.

Apesar de ter sido reconhecida como especialidade médica desde 1980, o ensino da homeopatia no Brasil era realizado à parte das escolas de medicina até 2003, quando a Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ – Jundiaí, São Paulo) iniciou uma especialização em homeopatia segundo o método mais aperfeiçoado de Hahnemann. Os alunos são treinados em ambulatórios integrados ao sistema único de saúde de Jundiaí. Um desses ambulatórios é voltado ao tratamento homeopático da depressão, objeto dos dois artigos do presente estudo.

O primeiro artigo relata o tratamento de uma série de 15 casos de depressão tratados durante 7 a 14 semanas com o método mais aperfeiçoado de Hahnemann. O escore de depressão, avaliado pela escala de depressão de Montgomery e Åsberg (MADRS) diminuiu da média basal de 24,87 (\pm 5,81) para 9,73 (\pm 8,16; $p < 0,0001$) na segunda avaliação e apenas um paciente não apresentou resposta e remissão do episódio depressivo. Estes resultados ressaltaram a necessidade de um estudo randomizado e controlado para avaliação do tratamento homeopático da depressão.

O segundo artigo teve como objetivo investigar a não-inferioridade e tolerabilidade dos medicamentos homeopáticos na dinamização cinqüenta-milesimal (LM) em relação à fluoxetina, em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e double-dummy, uma vez que um estudo controlado com placebo não foi autorizado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Noventa e um pacientes com depressão moderada a grave foram aleatoriamente alocados para receber, durante oito semanas, uma potência LM de um medicamento individualizado em solução alcoólica (1 gota três vezes por semana) e cápsulas de placebo, ou 20 mg de fluoxetina por dia e gotas de álcool a 30%. Aqueles que não responderam após 4 semanas de tratamento receberam, de maneira cega, 40 mg de fluoxetina/dia ou uma medicação homeopática diferente e respectivos placebos. As medidas de eficácia foram a evolução do escore médio MADRS e as taxas de resposta e remissão na 4^a e 8^a semanas de tratamento. Uma margem de 1,45 foi especificada para a análise de não-inferioridade com base em dados da literatura. A tolerabilidade foi avaliada por meio da escala de avaliação de efeitos adversos da Sociedade Escandinávia de Psicofarmacologia.

Os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à evolução dos escores médios de depressão na 4^a ($p=0.654$) e 8^a ($p=0.965$) semanas de tratamento. Também não houve uma diferença significativa nas taxas de resposta ou remissão nos dois grupos.

A análise de não-inferioridade mostrou que as potências LM não foram inferiores à fluoxetina, uma vez que os limites superiores dos intervalos de confiança foram inferiores à margem de não-inferioridade: as diferenças médias (homeopatia – fluoxetina) foram -3,04 (95% IC = -6,95; 0,86) e -2,4 (95% IC = -6,05; 0,77) na 4^a e 8^a semanas, respectivamente. Tolerabilidade: não houve diferenças significativas entre as taxas de efeitos colaterais entre os dois grupos, apesar dos pacientes tratados com fluoxetina terem apresentado uma maior porcentagem de efeitos adversos perturbadores e uma maior tendência a serem excluídos por efeitos adversos.

Conclusões: este estudo exemplifica a possibilidade de se realizarem estudos randomizados e controlados no tratamento homeopático da depressão e indica a não-inferioridade em relação à fluoxetina no tratamento da fase aguda da depressão moderada a grave.

Summary

The search for treatments based on a “natural” approach or congruent with own values and beliefs or past experiences in which treatment with antidepressants had caused unpleasant side effects or had seemed ineffective are reasons pointed out by patients with depression for the use of alternatives to conventional treatment. Homeopathy is one of these alternatives, in spite of the lack of clinical trials indicating the efficacy of any homeopathic method in the treatment of depression.

Although it was recognized as a medical specialty since 1980, the teaching of homeopathy in Brazil was kept apart from medical schools until 2003, when the Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ – Jundiaí, São Paulo) initiated a specialization in homeopathy based on Hahnemann’s most developed method. The students are trained in outpatient clinics integrated to the Jundiaí’s public health system. One of these clinics is directed to the homeopathic treatment of depression, subject of the two papers of the present study.

The first paper reports on a series of 15 cases of depression treated during 7 to 14 weeks with Hahnemann’s most developed method. The MADRS mean scores ($\pm dp$) decreased from 24.9 (± 5.8) to 9.73 (± 8.2 , $p < .0001$) in the 2nd evaluation and just one patient did not show response and remission of the depressive episode. These results stressed the necessity of a randomized controlled trial to assess the homeopathic treatment of depression.

The second paper aimed at investigating the non-inferiority and safety of individualized homeopathic LM or Q-potencies in adults with acute depression, as compared to fluoxetine, in a prospective, randomized, double-blind double-dummy trial, since a placebo-controlled study was not authorized by the National Ethic Council. Ninety-one outpatients with moderate to severe depression were assigned to receive a LM potency of an individualized homeopathic medicine in 30% alcoholic solution (1 drop three times a week) and placebo capsules or fluoxetine

20 mg/day and drops of the 30% alcoholic solution. Those who did not respond after 4 weeks of treatment blindly received 40 mg of fluoxetine or a different homeopathic medication and respective placebos. Efficacy measures were the mean change in MADRS and rates of response and remission in the 4th and 8th weeks of treatment. The non-inferiority analysis assumed a margin of 1.45, according to existing data. Tolerability was assessed with the side effect rating scale of the Scandinavian Society of Psychopharmacology.

Results showed that mean MADRS scores differences were not significant at the 4th ($p=0.654$) and 8th weeks ($p=0.965$) of treatment. There were no significant differences between the percentages of response or remission rates in both groups. Non-inferiority analysis showed that the LM potencies were not inferior to fluoxetine, because the upper limit of the confidence interval for mean difference in MADRS change was lower than the non-inferiority margin: mean differences (homeopathy – fluoxetine) were -3.04 (95% CI = -6.95; 0.86) and -2.4 (95% CI = -6.05; 0.77) at weeks 4th and 8th, respectively.

Tolerability: there were no significant differences between the side effects rates, although a higher percentage of patients treated with fluoxetine reported adverse side effects and there was a trend toward greater treatment interruption for adverse effects in the fluoxetine group.

Conclusions: this study illustrates the feasibility of randomized controlled double-blind trials of homeopathy in depression and indicates the non-inferiority of individualized homeopathic Q-potencies as compared to fluoxetine in acute treatment of outpatients with moderate to severe depression.



1. Introdução

1. Introdução

1.1 Depressão: episódios de uma doença crônica

Rebaixamento do humor, perda do interesse e prazer, redução de energia, diminuição na concentração e atenção, baixa auto-estima e autoconfiança, idéias de culpa, pessimismo, ideação ou ação auto-agressiva ou suicida, sono perturbado, diminuição do apetite são sintomas que em número e gravidade variáveis estão presentes nos episódios depressivos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1992)

Por definição:

- um *episódio depressivo* é um período de duração mínima durante o qual o indivíduo apresenta os sintomas do transtorno que preenchem os critérios diagnósticos;
- um episódio depressivo pode terminar em *remissão completa*, durante a qual o indivíduo apresenta poucos ou nenhum sintoma;
- *recuperação* acontece após um período mínimo de remissão completa (8 semanas para o *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*, 4ª edição - DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994);
- o retorno dos sintomas antes ou após a recuperação configura a *recaída* ou a *recorrência*, respectivamente. (FRANK et al., 1991)

A recaída implica em resolução incompleta ou inadequada do episódio depressivo, enquanto que a recorrência significa o aparecimento de um novo episódio da doença (NASCIMENTO, 1999).

De acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos pelo DSM-IV, a duração mínima de um episódio depressivo para a elaboração do diagnóstico é de duas semanas. Nos Estados Unidos, em um estudo nacional, o *National Comorbidity Survey Replication* (NCS-R) a duração dos episódios depressivos maiores (diagnosticados segundo os critérios do DSM-IV) foi de aproximadamente 4 meses para os casos leves e moderados, e 6 meses para os episódios graves (KESSLER *et al.*, 2003).

Como enfatizou KELLER (1994), até o final da década de 70 predominava a tese de Kraepelin, segundo a qual após um episódio depressivo o paciente retornaria ao seu nível basal de “bem-estar” e, mesmo nos casos recorrentes, no período inter-crítico os indivíduos acometidos apresentariam uma sintomatologia mínima e recuperariam sua capacidade funcional. Estudos de curta duração realizados nessa década sugeriam que no decorrer do tempo todos os pacientes se recuperariam (WINOKUR & MORRISON, 1973).

A compreensão sobre o curso da depressão começou a mudar a partir do resultado de ensaios clínicos mais duradouros e do advento de estudos naturalísticos que mostraram que, no decorrer dos anos, os pacientes tendem a passar cerca de 20% do tempo doentes (MUELLER & LEON, 1996; ANGST, 1986), apresentando taxas de recorrência superiores a 80%, ou mesmo até de 100%, se forem incluídos os episódios menos graves (de depressão “menor”). A depressão passou então a ser entendida com uma doença crônica, cujo tratamento deveria ir além da fase aguda e incluir as fases de continuação e manutenção, visando a prevenção da recaída e da recorrência do episódio depressivo, respectivamente (JUDD, 1997).

1.2 Depressão: epidemiologia

A epidemiologia do episódio depressivo maior foi pesquisada por ANDRADE *et al.* (2003) em 10 países (inclusive no Brasil) por meio de entrevistas padronizadas, totalizando uma amostra superior a 37 mil pessoas. O resultado evidenciou que os episódios depressivos são transtornos comuns, com prevalência para a vida toda calculada entre 8 e 12% da população. No NCS-R a prevalência para a vida toda foi de 16,2%, e de 6,6% para os 12 meses que antecederam a entrevista (KESSLER *et al.*, 2003).

A depressão é mais comum em mulheres, por motivos ainda não totalmente compreendidos, entre os quais:

- fatores genéticos - os genes responsáveis estariam nos cromossomos X e as mulheres teriam mais chances de apresentarem a doença por terem dois cromossomos X, mas é consenso na literatura que a etiologia da depressão não seria apenas atribuível à herança genética, mesmo que poligênica, sendo provavelmente o resultado de uma interação hereditariedade e ambiente;
- hormônios reprodutivos – como o aumento do risco de depressão nas mulheres é concomitante com a puberdade, postula-se uma influência dos respectivos hormônios na gênese da doença:
- a fase lútea do ciclo menstrual, como um período de maior vulnerabilidade para a ocorrência ou exacerbação de episódios depressivos;
- a maior exposição ou a maior sensibilidade às dificuldades da vida. (PICCINELLI & HOMEN, 1997)

1.3 Depressão e prejuízo funcional

Com sintomas intermitentes e crônicos que afetam especialmente o humor e a volição, é compreensível que haja uma associação entre depressão e prejuízos no funcionamento social.

No NCS-R todos os indivíduos identificados como tendo tido um episódio depressivo maior nos 12 meses anteriores à entrevista foram avaliados em relação ao grau de interferência da depressão nos seguintes domínios de funcionamento: trabalho, cuidado da casa, relacionamentos e no desempenho de papéis sociais no pior mês desses 12 meses. Quase todos os que responderam (96,9%) relataram pelo menos algum prejuízo funcional nesses domínios, sendo que 87,4% descreveram este prejuízo como pelo menos moderado e 59,3% como intenso ou muito intenso. O prejuízo foi maior no domínio do desempenho de papéis sociais e menor no domínio do trabalho. Mesmo assim, os entrevistados relataram uma média de 35,2 dias no ano anterior à entrevista em que eles estiveram totalmente incapacitados ao trabalho ou ao desempenho de suas atividades normais por causa da depressão (KESSLER *et al.*, 2003).

Segundo uma revisão feita por HIRSCHFELD *et al.* (2000), as evidências tanto de estudos clínicos controlados como de estudos naturalísticos indicam que o prejuízo funcional na depressão é significativo e duradouro, podendo prolongar-se além da resolução dos sintomas depressivos principais. Como ilustração do potencial de prejuízo funcional da depressão, mesmo após a remissão da sintomatologia depressiva, encontra-se o trabalho de Lewinsohn *et al.* (2003). Utilizando dados do *Oregon Adolescent Depression Project*, estes autores estudaram 941 jovens que vivenciaram e se recuperaram de um episódio depressivo maior antes dos 19 anos. Os jovens foram avaliados duas vezes na adolescência e novamente aos 24 anos, para se determinar o grau de interferência do episódio depressivo no funcionamento psicossocial do adulto jovem (*Young Adult Psychosocial Functioning* – YAPF). Os resultados

mostraram uma associação significativa entre a depressão na adolescência e sete parâmetros entre aqueles avaliados pelo YAPF:

- baixo funcionamento global;
- baixa qualidade no relacionamento com a família;
- pequeno círculo social;
- maior adversidade;
- menor satisfação com a vida;
- maior utilização de tratamentos para saúde mental.

A combinação de prejuízos funcionais e prevalência elevada tornam a depressão um grave problema de saúde pública. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde:

- a depressão grave está entre as causas de incapacidade grave, juntamente com cegueira, síndrome de Down, quadriplegia ou psicose ativa;
- a depressão foi a terceira causa mundial de *incapacidade ajustada por ano de vida* em 2004, ou seja, de anos de vida perdidos por morte prematura e vividos não em completa saúde (sendo a oitava causa entre os países de baixa renda, a **primeira** entre os países de renda mediana e alta, e a **primeira** entre as mulheres);
- será a **primeira** causa de *incapacidade ajustada por ano de vida* em 2030 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

O enfrentamento desse problema encontra como obstáculo adicional a insuficiente compreensão sobre a fisiopatologia dos transtornos depressivos e a ausência de marcadores biológicos da depressão, o que dificulta a definição da melhor conduta terapêutica e força o clínico a se orientar apenas pela evolução dos sintomas para avaliar o resultado do tratamento (KELLER, 2003).

1.4 Aspectos fisiopatológicos da depressão

O entendimento atual sobre as bases neuroquímicas dos distúrbios de humor está relacionado com as pesquisas sobre o mecanismo de ação dos agentes antidepressivos. Historicamente a farmacologia dos modernos antidepressivos teve início em achados casuais:

- no final da década de 1940, Häfliger e Schindler ao sintetizarem derivados iminodibenzílicos para o uso potencial como anti-histamínicos, sedativos, analgésicos e antiparkinsonianos, sintetizaram a imipramina, que se demonstrou ineficaz como sedativo, mas apresentou um efeito apreciável sobre pacientes deprimidos, como descobriu Kuhn (1958), inaugurando a classe dos antidepressivos tricíclicos (ATC), assim denominados pela estrutura molecular comum de um núcleo e três anéis.
- Em 1951 a isoniazida e seu derivado iproniazida foram desenvolvidas para o tratamento de pacientes com tuberculose. A iproniazida revelou-se capaz de melhorar sintomas de humor coincidentemente presentes nesses pacientes e de inibir a enzima monoamina oxidase (MAO), bem como outros inibidores da MAO posteriormente sintetizados (BALDESSARINI RJ, 1996).

Como tanto os antidepressivos tricíclicos como os IMAO aumentam os níveis de serotonina (5-HT) no cérebro de animais, uma das hipóteses para a patogênese da depressão seria o déficit de serotonina. Esta teoria, entretanto, não é suficiente para explicar o tempo de latência entre a ação farmacológica imediata (aumento dos níveis de 5-HT) e a melhora clínica que freqüentemente só ocorre após algumas semanas de uso desses antidepressivos (BERMAN & CHARNEY, 1999).

Após a descoberta acidental dos inibidores da MAO e dos ATC, a indústria farmacêutica tem desenvolvido drogas que agem sobre os receptores e/ou transportadores das monoaminas, ou ainda inibindo a MAO, de modo a aumentar ou otimizar a presença da serotonina, da noradrenalina ou da dopamina nas fendas sinápticas. Apesar de se presumir que todos os antidepressivos efetivos controlem a disfunção monoaminérgica, e que esta disfunção seria a base fisiopatológica da depressão, o real mecanismo de ação dos antidepressivos permanece desconhecido (BAGHAI *et al.*, 2007) e a fisiopatologia da depressão é atualmente relacionada a fatores genéticos, ambientais e neuro-endócrino-imunológicos.

Estudos com gêmeos acometidos ou não pela doença mostram uma concordância duas a três vezes superior entre os gêmeos monozigóticos, em relação aos dizigóticos, sugerindo uma predisposição genética à depressão (FROTA PESSOA, 1991; LAFER, B. & VALLADA FILHO, 1999), provavelmente correlacionada ou sensível a estressores ambientais (RICE, 2009). O trabalho pioneiro de CASPI *et al.* (2003) identificou um candidato a favorecer a correlação estresse-depressão: um polimorfismo no gene que codifica o transportador da serotonina (5-HTTLPR). Na amostra de 847 indivíduos estudada pelos autores, o efeito dos estressores ambientais (finanças, moradia, saúde, relacionamentos, etc) nos auto-relatos de sintomas depressivos foi significativamente mais intenso nos indivíduos portadores de pelo menos um alelo curto (s) do gene, em relação aos homozigotos para o alelo longo (l). Os indivíduos com genótipos s/s ou s/l e que sofreram estressores ambientais na idade de 21 a 26 anos apresentaram sintomas depressivos aumentados em relação aos l/l expostos a estresse semelhante. Entretanto, uma recente metanálise não identificou uma relação entre o genótipo 5-HTTLPR e depressão ou eventos estressantes, mas confirmou uma associação significativa entre o número de eventos estressantes e a depressão (RISCH *et al.*, 2009)

Estresses agudos físicos (infecções, cirurgias, queimaduras, sobrecarga de exercícios, isquemia, hipóxia, gestação, etc) ou psíquicos (perdas, problemas familiares, sociais, profissionais, etc), geram sinais que, processados no núcleo paraventricular do hipotálamo, estimulam a produção e liberação de hormônio liberador da corticotrofina (CRH) e a ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), via aumento da produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). (REICHE *et al.*, 2005)

No hipocampo o estresse agudo gera uma redução transitória do número dos receptores intracelulares de glicocorticóide (GR), o que reduz o feedback negativo entre cortisol e CRH e contribui para a hipercortisolemia (SAPOLSKY RM; PLOTSKY, 1980; LEONARD, 2005). Terminado o estresse agudo, normalizam-se os níveis de cortisol e a secreção de CRH pelos neurônios centrais, e o feedback negativo se restabelece (O'BRIEN *et al.*, 2004).

Em humanos o estresse crônico desencadeia alterações no eixo HPA que parecem variar com a maneira com que o indivíduo lida com a situação estressante: aqueles que se adaptam apresentam níveis plasmáticos de cortisol e ACTH inferiores aos observados no estresse agudo (SILVERMAN *et al.*, 2005). Em outros indivíduos submetidos a situações prolongadas ou repetidas de estresse, há uma ruptura do feedback negativo e níveis elevados de CRH e cortisol coexistem, em um círculo vicioso que tende a manter o eixo HPA ativado (VAN DEN EEDE, 2005). Entre os fatores atualmente relacionados a essa disfunção do feedback negativo entre cortisol e o eixo HPA destaca-se um estado pró-inflamatório, mediado por citocinas e ativado a partir de mecanismos centrais ou periféricos (ADLER *et al.*, 2008).

Em seu efeito direto, no local da inflamação, seja por intermédio de terminações nervosas, ou produzido por células imunes, epiteliais ou endoteliais, o CRH exerce uma ação pró-inflamatória causando a degranulação de mastócitos e contribuindo para a produção de citocinas pró-inflamatórias TNF, IL-1e IL-6 por macrófagos. Estes efeitos inflamatórios são inibidos por antagonistas do receptor CRH1, uma nova classe de medicamentos

antiinflamatórios que tem se mostrado efetiva no tratamento de modelos comportamentais de ansiedade e depressão em ratos (GRAVANIS & MARGIORIS, 2005).

Ao induzir a ativação e degranulação dos mastócitos, o CRH reforça a atividade inflamatória, pois os mastócitos também liberam TNF, IL-1 e IL-6, além de histamina, leucotrienos e outros mediadores (MILLER & O'CALLAGHAN, 2005). O resultado é uma reação inflamatória-atópica que talvez explique, por exemplo, a piora de dermatoses como a psoríase ou eczema atópico em situações estressantes (O'KANE *et al.*, 2006).

Há indícios de que o caminho da periferia para o SNC também é possível, ou seja, a ativação das citocinas pró-inflamatórias por antígenos periféricos pode ser um fator de risco para depressão. Em estudo epidemiológico na Finlândia, mulheres com sintomas alérgicos e testes cutâneos de hipersensibilidade positivos apresentaram risco até 4,7 vezes maior de depressão, quando comparadas com mulheres não atópicas (TIMONEN *et al.*, 2003). O mesmo grupo de pesquisadores constatou que a presença de atopia na mãe quase duplicou o risco da mulher pesquisada ter depressão no decorrer da vida (TIMONEN *et al.*, 2003b).

Além das doenças atópicas, outros estados mórbidos associados a uma ativação crônica das CPI apresentam alta incidência de depressão ou sintomas depressivos: artrite reumatóide, lúpus sistêmico, esclerose múltipla, Alzheimer, acidentes vasculares, doença coronariana, etc. (YIRMIYA *et al.*, 2000). A identificação de um denominador comum entre entidades nosológicas até recentemente não fisiopatologicamente relacionadas favorece uma visão mais holística das doenças. Como já observou Smith (1991):

“...os mais de 100 anos de pesquisa sem sucesso sobre a etiologia das doenças mentais podem estar nos dizendo que há algo errado em nossa pesquisa. Por exemplo, a divisão das doenças em físicas e mentais pode ser uma falha fundamental na nossa abordagem.”

1.5 Escalas para avaliação da intensidade da depressão

Como a hipercortisolemia é muito variável entre os pacientes com depressão (MARQUES-DEAK *et al.*, 2005) ela não pode ser utilizada como diagnóstico ou na avaliação da doença. Na ausência de marcadores biológicos e pela necessidade de se padronizar a avaliação dos sintomas depressivos, assim como para acompanhar a evolução ou o efeito terapêutico foram desenvolvidos instrumentos que permitem a mensuração da gravidade da depressão. São escalas de auto-avaliação, ou aplicadas por observadores, ou ainda mistas (auto-avaliativas e aplicadas por um observador) construídas para avaliar quantitativamente algumas categorias de sintomas freqüentemente presentes nos quadros depressivos, tais como sintomas de humor, sintomas somáticos (ou vegetativos), sintomas motores, sociais, ou cognitivos, ansiedade e irritabilidade. Segundo CALIL & PIRES, a primeira dessas escalas a ser elaborada foi a de Hamilton (1960), que durante décadas foi o “padrão ouro” para a avaliação da gravidade dos sintomas depressivos, tanto que as escalas construídas posteriormente são a ela comparadas quanto à confiabilidade e à validade. Cada escala apresenta uma composição peculiar em relação à participação de cada categoria de sintomas no escore máximo. Assim, na escala de Hamilton (HAMD) a categoria humor representa 8% no escore máximo, os sintomas vegetativos 28%, os sintomas cognitivos 28% e a categoria ansiedade soma 16%. (CALIL & PIRES, 1998)

A escala de Montgomery e Åsberg (MADRS), validada no Brasil há mais de vinte anos (DRATCU *et al.*, 1987) tem uma distribuição de pontuação com maior ênfase aos sintomas de humor (30%), mais 30% da pontuação total para os sintomas vegetativos, 30% para os sintomas cognitivos e 10% para os ansiosos, mas não avalia os sintomas motores e sociais, categorias que representam 12 e 8% do escore máximo da HAMD, respectivamente (CALIL & PIRES, 1998). Comparada à HAMD, a escala de Montgomery e Åsberg mostrou-se mais sensível às modificações mais sutis e precoces na

sintomatologia e, portanto, capaz de avaliar a resposta ao tratamento com maior precisão e antecedência (MORENO & MORENO, 1998; MULDER *et al.*, 2003; CARMODY *et al.*, 2006).

1.6 Tratamento da depressão com antidepressivos

De acordo com as diretrizes da Associação Médica Brasileira - AMB (FLECK *et al.*, 2003), o tratamento da fase aguda da depressão tem como objetivo a diminuição dos sintomas depressivos (resposta) ou, idealmente, o seu desaparecimento completo com o retorno do nível de funcionamento pré-mórbido (remissão). Na fase aguda, a resposta ao tratamento é definida como mais de 50% de decréscimo no escore basal para uma escala padronizada. Já para caracterizar a remissão, escores HAMD ≤ 7 e MADRS ≤ 10 têm sido os mais freqüentemente utilizados nos estudos feitos com antidepressivos (KELLER, 2003).

A freqüência média de resposta dos pacientes tratados com antidepressivos varia entre 60 a 63% (MULROW *et al.*, 2000) enquanto a taxa média de remissão varia entre 50 a 67% (DAWSON *et al.*, 2004). Em comparação, pacientes tratados com placebo apresentaram taxas médias de resposta e remissão de 35% e 32%, respectivamente. Entretanto, há revisões indicando que essa diferença entre o efeito dos antidepressivos e do placebo não é significativa se forem considerados apenas os pacientes acometidos por um episódio depressivo de intensidade leve a moderada (KHAN *et al.*, 2002; KIRSCH *et al.*, 2008).

Após a remissão, segue-se a fase de continuação, durante a qual o antidepressivo deve ser mantido por mais seis meses com o objetivo de se prevenir eventuais recaídas do mesmo episódio. Para pacientes com maior probabilidade de recorrência da doença, recomenda-se o tratamento em fase de manutenção, sem um período definido na literatura, mas com uma tendência ao uso contínuo e permanente da medicação (FLECK *et al.*, 2003).

Estudos sobre o uso de antidepressivos nas fases de continuação e manutenção apresentam resultados controversos. Enquanto estudos naturalísticos apontam para uma ação pouco protetora dos antidepressivos (MUELLER *et al.*, 1999; KENNEDY *et al.*, 2003; GRAM, 2008), uma metanálise recente de estudos controlados concluiu pela superioridade dos antidepressivos de segunda geração em relação ao placebo, na proteção contra recaída ou recorrência (HANSEN *et al.*, 2008). Deve-se observar, entretanto, que este estudo apresentou uma elevada taxa de abandonos: 50% para os pacientes tratados com antidepressivos e 68% para os que receberam placebo. Além das divergências, há estudos sugerindo ainda que o uso prolongado de antidepressivos possa afetar desfavoravelmente o curso da depressão (FAVA, 2003; BOCKTING *et al.*, 2008).

As diferentes classes farmacêuticas de antidepressivos não apresentam diferenças de efetividade em relação às taxas de resposta ou remissão, ou ainda na redução dos escores médios de depressão no decorrer do tratamento (BAGHAI *et al.*, 2007). Uma vez que não há diferenças de eficácia ou efetividade e, seguindo ainda as diretrizes da AMB, a escolha do primeiro antidepressivo deve então considerar os critérios de tolerabilidade, baixa letalidade (se houver risco de suicídio atual ou passado), praticidade da posologia (tornando a adesão ao tratamento mais provável) e custo (FLECK *et al.*, 2003).

Os antidepressivos podem causar efeitos adversos comuns e relacionados ao tipo de receptores sobre os quais atuam, reações alérgicas e discrasias sanguíneas. Os tricíclicos mais antigos causam efeitos anticolinérgicos e antihistaminérgicos e eventuais complicações cardiovasculares que limitaram seu uso. Os modernos inibidores de recaptção da noradrenalina (NA) podem causar tremores, inquietude e perturbações do sono. O excesso de serotonina gerado pelos inibidores de sua recaptção pode resultar em náusea, cefaléia, agitação, disfunção sexual e insônia. Novas drogas com efeito

antihistaminérgico, como os tetracíclicos, também podem causar sonolência e prejuízos à condução de veículos, ganho de peso e aumento de apetite. (BAGHAI *et al.*, 2007b). Em relação à letalidade uma recente revisão indica uma associação entre a exposição aos inibidores de recaptção de serotonina e um aumento do risco de suicídio ou de tentativas de suicídio entre adolescentes e, em contrapartida, uma redução desse mesmo risco entre adultos e idosos (BARBUI *et al.*, 2009).

Pela melhor tolerabilidade e menor toxicidade em caso de overdose, a WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 2007) recomenda que o tratamento de primeira linha da fase aguda da depressão seja feito com:

- inibidores da recaptção da serotonina (escitalopram, sertralina, paroxetina, fluoxetina);
- inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (venlafaxina, duloxetina, milnacipram);
- moduladores da noradrenalina-serotonina (mirtazapina)
- outros antidepressivos seletivos (bupropiona).

Quanto ao custo de um tratamento antidepressivo, os valores relacionados a seguir permitem uma noção do custo mensal (da dose mínima e dose máxima de cada droga, sem considerar eventuais associações) de antidepressivos de diferentes classes farmacêuticas, segundo uma pesquisa de preços realizada pelo autor em uma drogaria da cidade de São Paulo, em Maio/09. Para que se possa ter uma referência de comparação, o salário mínimo no Brasil na ocasião da pesquisa era de R\$ 465,00.

- Anafranil (tricíclico): de R\$ 100,00 a R\$ 250,00;
- Tolvon (tetracíclico): de R\$ 117,00 a R\$ 234,00;

- Prozac (inibidor da recaptação da serotonina): R\$ 149,00 a 597,00 - Fluoxetina (genérico do Prozac), de R\$ 56,00 a R\$ 224,00;
- Efexor XR (inibidor da recaptação serotonina e noradrenalina): de R\$ 203,00 a R\$ 1.017,00;
- Zyban (inibidor da recaptação dopamina e noradrenalina): de R\$ 127,00 a R\$191,00.
- Parnate (inibidor da MAO): R\$ 115,50 a R\$ 231,00.

A depressão, portanto é um importante problema de saúde pública, por sua prevalência, cronicidade e prejuízo funcional e os antidepressivos são medicamentos de eficácia limitada, de alto custo, em relação ao salário mínimo brasileiro e potencialmente nocivos.

A busca por tratamentos “naturais” ou em conformidade com crenças e valores próprios, bem como experiências nas quais o tratamento com antidepressivos causou efeitos adversos desagradáveis ou pareceu ineficaz são razões apontadas por pacientes com depressão para o uso de alternativas ao tratamento convencional (WU *et al.*, 2007). Nos Estados Unidos, por exemplo, a depressão é um dos principais motivos para o uso da medicina complementar ou integrativa (ERNST *et al.*, 1998). Um estudo norte-americano publicado em 1993 mostrou que 20% dos pacientes deprimidos recorreram a alguma forma de terapia não convencional no ano anterior à pesquisa (EISENBERG *et al.*, 1993). O tratamento homeopático é uma das alternativas procuradas pelos pacientes com depressão (PILKINGTON *et al.*, 2006).

1.7 A homeopatia como medicina integrativa

A homeopatia é uma medicina integrativa desenvolvida pelo médico alemão Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755-1843). Trazida ao Brasil por Benoit Mure em 1840, a homeopatia gradualmente se propagou, sendo reconhecida como especialidade médica pelo Conselho Federal de Medicina em 1980, reconhecimento reafirmado em 2002, por meio da Resolução CFM Nº 1634/2002.

A Medicina do século XVIII era aristotélica em relação ao saber, com predomínio do raciocínio dedutivo sobre o indutivo-hipocrático, nascido este da observação. Na clínica médica, desde Galeno (130-200) predominava o tratamento pelos “contrários”, visando anular ou retirar os humores excedentes ou corruptos, através de laxativos, eméticos, sudoríferos e sangrias. (OLIVEIRA, 1981)

Tendo se graduado em Medicina em 1775, Hahnemann logo se mostrou um precursor da ciência médica. Em um trabalho sobre o envenenamento por Arsênico de 1786, por exemplo, relatou suas próprias observações sobre a intoxicação experimental de cachorros, além de citações de autores de diversas nacionalidades, idiomas e séculos, citando as fontes originais, com referência de página e volume (HAHNEMANN, 1786).

*“Sangrias, remédios para febre, banhos mornos, clistères,
formam o círculo dentro do qual o médico alemão*

gira incessantemente”

Samuel Hahnemann (1790)

Inconformado com a medicina do seu tempo, Hahnemann abandonou temporariamente a clínica médica e passou a sobreviver como tradutor, até que em 1796 publicou um artigo propondo uma nova terapêutica que integrava a idéia de experimentação no homem ao princípio hipocrático da cura pelos semelhantes (HAHNEMANN, 1796).

Curar pelos semelhantes significa administrar a um caso de doença um medicamento capaz de causar no experimentador são sintomas muito semelhantes aos sintomas peculiares àquele caso. No modelo de entendimento proposto por Hahnemann, o medicamento assim individualizado talvez dessensibilize o organismo da totalidade dos sintomas da doença.

As doses dessa homeopatia inicial eram ponderais, mas em poucos deram lugar às doses infinitesimais, preparadas em diluições sucessivas (HAHNEMANN, 1801). Após experiências e observações clínicas, Hahnemann publicou sua hipótese sobre a ação de doses tão diminutas: a possibilidade da dinamização ou potencialização das substâncias materiais (HAHNEMANN, 1827). A dinamização ou potencialização é um processo que emprega uma ação mecânica (trituração ou succussões) às pequenas partes (pó triturado ou algumas gotas) de uma substância, dispersas ou diluídas em um meio inerte (lactose, ou álcool). Cada passo do processo prepara um grau de potência. Quanto mais alto o grau de potência, maior a dispersão ou diluição da substância e, segundo Hahnemann, maior o desenvolvimento das propriedades (medicinais) latentes dessa substância (HAHNEMANN, 1842).

Com a tecnologia do século XXI, a dinamização ganhou suporte na Física experimental: Rey (2003) analisou o processo de dinamização usado na homeopatia por meio de termoluminescência e obteve emissões luminosas específicas do sal diluído, mesmo quando as moléculas do sal desapareceram durante o processo de dinamização. Segundo o mesmo autor, “os resultados foram surpreendentes e se mostraram reprodutíveis no decorrer de muitos

experimentos idênticos”. Resultados semelhantes foram obtidos por pesquisadores independentes que consideram a termoluminescência como um instrumento promissor para o estudo das altas diluições homeopáticas (VAN WIJK *et al.*, 2006).

Estudos *in vitro* confirmam o efeito das altas potências, apesar de falhas na repetição de alguns experimentos (WITT *et al.*, 2007). Já a atual escassa evidência clínica, tem sido alvo de controvérsias. Em uma metanálise dos estudos clínicos, Shang *et al.* (2005) concluíram que os efeitos clínicos da homeopatia seriam compatíveis com a noção de efeito placebo. Entretanto, como demonstraram LUDTKE & RUTTEN (2008), essa metanálise baseou suas conclusões em um subgrupo arbitrariamente escolhido de 8 estudos clínicos, dentre os 21 estudos de alta qualidade (entre os 110 incluídos). Os autores arbitrariamente estabeleceram como critério para seleção desses 8 artigos o tamanho da amostra: $n \geq 98$ pacientes. Se o limite fosse $n \geq 66$ pacientes, os resultados seriam diferentes, favorecendo a homeopatia.

A eficácia da homeopatia no tratamento da depressão ainda não pôde ser determinada pela falta de estudos adequados, em termos de qualidade ou tamanho da amostra para se chegar a conclusões (BELL, 2005; THACHIL *et al.*, 2007) . O presente trabalho, realizado no ambulatório de homeopatia e transtornos depressivos da Faculdade de Medicina de Jundiaí é uma contribuição para que se possa formar um conjunto de evidências sobre o tratamento homeopático da depressão.

1.8 A homeopatia na FMJ

Apesar da legitimação da especialidade, os cursos de especialização em homeopatia no Estado de São Paulo vinham sendo ministrados à margem das Faculdades de Medicina até que, em Agosto de 2003 a Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ) inaugurou uma pós-graduação *lato sensu* em homeopatia,

antecipando-se à Portaria Nº 971 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006) que estabeleceu diretrizes para incorporação da homeopatia ao Sistema Único de Saúde (SUS) e para avaliação da atenção homeopática em parceria com instituições formadoras, universidades, faculdades e outros órgãos dos governos federal, estaduais e municipais.

O ambulatório de homeopatia da FMJ é um serviço de assistência secundária, integrado ao sistema de referência e contra-referência do SUS de Jundiaí. O ambulatório de homeopatia e transtornos depressivos recebe encaminhamentos de pacientes para avaliação e tratamento a partir de médicos, enfermeiros, nutricionistas e psicólogos que atuam na rede básica. As avaliações são agendadas para as manhãs de sexta-feira e os pacientes incluídos são tratados nas sextas-feiras à tarde por um único médico homeopata, com 20 anos de experiência no método da 6ª edição do *Organon*.

A 6ª edição do *Organon* é o protocolo clínico seguido em todos os ambulatórios de homeopatia da FMJ. Obra póstuma de Hahnemann, traz instruções para o preparo e uso de uma dinamização “redescoberta” há poucas décadas pela comunidade homeopática (SCHMIDT, 1994; JÜTTE, 2007), a dinamização cinqüenta-millesimal, LM (L=50; M=1000) ou Q (*quingüagintamillesimal*), uma vez que o medicamento é diluído aproximadamente 50 mil vezes a cada potência.

Nos últimos cinco anos a dinamização cinqüenta-millesimal tem sido objeto de estudos randomizados e controlados que indicaram a superioridade das potências homeopáticas LM em relação ao placebo no tratamento da fibromialgia (BELL *et al.*, 2004) e no tratamento de crianças com déficit de atenção e hiperatividade (FREI *et al.*, 2005).

No Brasil, não obtivemos autorização da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para a realização de um estudo controlado com placebo no

tratamento de pacientes com depressão. Nosso primeiro estudo foi um relato de série de casos de pacientes tratados no ambulatório de homeopatia e transtornos depressivos da FMJ. Como os resultados pareceram promissores (ADLER *et al.*, 2008), realizamos um estudo randomizado, duplo-cego, avaliando a não-inferioridade das potências cinqüenta-millesimais em relação à fluoxetina, no tratamento da fase aguda da depressão. Estes estudos serão descritos a seguir.



2. Objetivos

2. Objetivos

2.1 Relatar o tratamento homeopático de uma série de casos de depressão com potências cinqüenta-milesimais individualizadas.

2.2 Avaliar a eficácia e a tolerabilidade das potências cinqüenta-milesimais individualizadas ou da fluoxetina no tratamento da fase aguda da depressão em um estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego.



3. Métodos

3. Métodos

3.1. Relato de série de casos

3.1.1. Pacientes

Pacientes encaminhados ao ambulatório de homeopatia e transtornos depressivos pelo sistema de referência e contra-referência do SUS de Jundiaí passaram por uma pré-consulta, na qual foram submetidos a uma entrevista clínica estruturada para o diagnóstico da depressão, segundo os critérios do DSM-IV (SCID – SPITZER *et al*, 1989).

Aqueles que preencheram os critérios diagnósticos de um episódio depressivo foram esclarecidos sobre a falta de evidências científicas da efetividade da homeopatia no tratamento da depressão e, após terem assinado um termo de consentimento livre e esclarecido, foram agendados para o início do tratamento homeopático, no primeiro horário disponível. Antidepressivos eventualmente em uso foram gradualmente descontinuados até a ocasião da primeira consulta homeopática.

Nos casos relatados, as consultas ocorreram aproximadamente a cada sete semanas e foram precedidas por uma avaliação do escore de depressão por meio da aplicação da escala de MONTGOMERY & ÅSBERG (1979; MADRS). O grande intervalo entre as consultas deveu-se, em parte, a problemas estruturais do serviço no SUS, pois o prédio onde funcionava o ambulatório foi interditado durante meses, interrompendo o atendimento homeopático.

3.1.2. Tratamento homeopático

Cada paciente recebeu um medicamento individualizado para o seu caso de doença, preparado na dinamização cinqüenta-milesimal e administrado de acordo com a metodologia descrita na 6ª edição do *Organon* (ADLER *et al.*, 2005).

3.1.3. Estatística

Foi utilizada a análise unidirecional de variância de medidas repetidas com última observação levada à diante (LOCF) para comparação das avaliações em quatro períodos de tempo. Quando diferenças significativas foram identificadas, aplicou-se uma análise post hoc, usando-se o método de Bonferroni para comparações múltiplas (O'Brien, 1983). Valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos.

3.1.4. Ética

O relato de casos clínicos foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FMJ.

3.2. Estudo de não-inferioridade

3.2.1. Pacientes

Como no estudo de série de casos, foram incluídos no estudo pacientes encaminhados a partir da rede básica do SUS de Jundiaí, que preencheram os critérios diagnósticos para um episódio depressivo (episódio único ou recorrente) após uma entrevista clínica estruturada e que concordaram com o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de exclusão foram:

- psicose;
- mania ou hipomania, ou ainda qualquer transtorno do Eixo 1, exceto transtorno de pânico;
- transtorno de personalidade;
- epilepsia;
- história de abuso de álcool ou drogas até 1 ano antes da entrevista;
- gestação ou lactação;
- escore MADRS < 15;
- planejamento ou tentativas recentes de suicídio;
- idade inferior a 18 anos;

3.2.2. Ética

O projeto inicial deste estudo, aprovado no Exame de Admissão ao Curso de Pós-graduação em Psicobiologia em 30 de setembro de 2004, tinha como objetivo a avaliação da eficácia da homeopatia hahnemanniana na fase de continuação do tratamento antidepressivo. Seriam 3 meses de tratamento randomizado e controlado com placebo, após 8 semanas de tratamento homeopático aberto da fase aguda. O projeto foi aprovado pelo CEP da UNIFESP em Janeiro de 2005 (CEP número: 01529/04), mas em Fevereiro fomos surpreendidos por um parecer da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) considerando o braço placebo não justificável e concluindo pela não aprovação do projeto nos termos propostos (CONEP 316/05). Em Março enviamos correspondência à CONEP via CEP/UNIFESP, procurando atender as considerações iniciais da CONEP e justificar o controle com placebo. Como nossas justificativas foram consideradas insuficientes pela CONEP em parecer de Julho de 2005 (CONEP 1270/5), redesenhamos o estudo para a avaliação da eficácia e da tolerabilidade da homeopatia no tratamento da fase aguda da depressão, usando fluoxetina como controle ativo.

O projeto redesenhado foi enviado à CONEP em Dezembro, mas em Março de 2006 recebemos novo parecer pela não-aprovação (CONEP 209/2006). Entre as principais considerações de então estavam a inexistência de evidências com resultados favoráveis ao uso da homeopatia na depressão e o período curto de avaliação do tratamento: 2 meses. Em Abril enviamos uma réplica à CONEP e em Maio fomos notificados que seríamos avaliados por uma consultoria “ad hoc” (Carta N° 641 CONEP). O resultado, comunicado em Setembro de 2006, foi um novo parecer pela não aprovação, fundamentado especialmente na opinião de um dos três especialistas consultados que discordou do desenho experimental: *“para que a comparação possa ser dita não como de um prescritor e sim da homeopatia hahnemanniana, seria necessário que cada paciente fosse atendido por uma equipe de médicos especialistas em Homeopatia, cada uma atendendo-o isoladamente e, posteriormente reunidos, chegassem a um consenso do medicamento mais semelhante para o paciente”* (CONEP 933/2006).

Por entendermos que a adequação ou não do desenho experimental foge à alçada da ética, uma vez que não interfere como *“os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade”* (Brasil, 2006), incorporamos sugestões da CONEP e submetemos o estudo controlado com fluoxetina aos Conselhos de Ética em Pesquisa da FMJ e da UNIFESP, que o aprovaram em abril e agosto de 2007, respectivamente (CEP 0422/07). O consentimento livre e esclarecido foi obtido de cada participante.

3.2.3. Desenho do estudo, mascaramento e randomização.

O estudo foi prospectivo, randomizado, duplo-cego e *double-dummy*, com fluoxetina como controle ativo. A metodologia *double-dummy* foi utilizada por não ser possível conferir o mesmo aspecto às medicações estudadas: soluções hidroalcoólicas dos glóbulos dinamizados e cápsulas de fluoxetina. Criamos então, um placebo para cada medicação.

Após a inclusão os pacientes passaram por uma anamnese homeopática com o investigador principal (IP: Adler, UC) e receberam uma prescrição do medicamento homeopático individualizado e fluoxetina. A farmacêutica da pesquisa aleatoriamente aviou homeopatia e placebo ou fluoxetina e placebo, de acordo com uma sequência de alocação aleatória para os grupos homeopatia ou placebo, gerada pelo programa Research randomizer (disponível em www.randomizer.org) e com o código, 1 ou 2, escolhido pelo autor sênior do estudo (Calil, HM).

A sequência de randomização (um grupo de 100 números não-únicos, variando de 1 a 2) foi gravada e enviada para a farmacêutica da pesquisa no começo do estudo. Somente o pesquisador sênior e a farmacêutica tiveram acesso ao código durante o estudo. Quando cada paciente completou as 8 semanas do estudo (ou em intervenções de emergência – piora clínica, efeitos adversos) a farmacêutica informou o IP se cada paciente estava usando homeopatia ou fluoxetina (e respectivos placebos), sem revelar o código.

3.2.4. Medicamentos

No começo do estudo os pacientes receberam uma das seguintes medicações:

- uma gota do potência LM prescrita, três vezes por semana (às segundas, quartas e sextas-feiras), antes do café da manhã ou
- uma cápsula branca dura, gelatinosa, contendo 20 mg de hidrocloridrato de fluoxetina, diariamente, após o café da manhã

e placebos correspondentes, usando-se a técnica *double-dummy* de modo que ambos os placebos pareciam idênticos às medicações *verum* correspondentes.

As potências LM foram generosamente doadas pela Farmácia HN-Cristiano de Pinheiros, sob a responsabilidade de uma farmacêutica (Cesar, AT). Elas foram fornecidas em frascos de 30 ml, com um glóbulo da potência LM prescrita, diluído em 20 ml de uma solução hidroalcoólica a 30%.

As cápsulas de fluoxetina foram fornecidas pela Farmácia de Alto Custo do SUS de Jundiaí, sob a responsabilidade da Farmacêutica Luciana Teixeira Lencioni Lovate. Como as cápsulas disponíveis no SUS eram de cor verde e amarela, elas foram reencapsuladas na cor branca pela Farmacêutica Regina Oliveira, da Farmácia Pharmaessência de Campinas, SP, para combinarem com seus respectivos placebos (cápsulas brancas contendo celulose, caulim e pó de talco).

Os medicamentos homeopáticos vieram de um estoque de qualidade controlada, preparados exatamente de acordo com as instruções da 6ª edição do *Organon*.

Ambos os tratamentos foram conduzidos pelo médico assistente de modo duplo-cego, mas como se cada paciente estivesse recebendo drogas ativas. Em caso de não resposta após 4 semanas o paciente recebeu:

- 40 mg de fluoxetina diariamente ou duas cápsulas de placebo;
- uma alteração na prescrição homeopática ou na solução placebo. O homeopata pôde alterar remédio, potência ou posologia durante o estudo

3.2.5. Medidas

A evolução foi avaliada pela escala de depressão de Montgomery & Åsberg, aplicada por um colaborador cego em relação aos grupos de tratamento.

A medida primária de eficácia foi a evolução média do escore MADRS basal para as 4ª e 8ª semanas de tratamento, considerando as taxas de resposta e remissão nos mesmos períodos.

A tolerabilidade foi avaliada por meio da escala de avaliação de efeitos adversos da Sociedade Escandinávia de Psicofarmacologia (LINGJAERD, 1976) aplicada por um colaborador cego em relação ao grupo de tratamento e ao resultado terapêutico.

3.2.6. Estatística

As características demográficas e a duração da doença foram comparadas com o teste t de Student para amostras independentes. O teste exato de Fischer foi usado para comparação do estado civil e para análise do número de abandonos nos dois grupos.

Uma margem pré-estabelecida de não-inferioridade (Δ) de 1,45 foi especificada, de acordo com a recomendação de que Δ deveria estar entre “um terço e metade da vantagem do controle ativo sobre o placebo e corresponder a uma diferença mínima que fosse considerada clinicamente importante (LEE *et al.*, 2007).

A margem de não-inferioridade foi calculada com base na evolução da média do escore MADRS do grupo placebo, em um estudo multicêntrico do tratamento de pacientes com depressão moderada a grave (FEIGHNER & OVERO, 1999). A análise de não-inferioridade incluiu todos os 91 pacientes randomizados, mas sem se completar dados faltantes. A não-inferioridade dos medicamentos homeopáticos em relação à fluoxetina foi aceita em um teste de nível 0,025, se o limite superior do intervalo de confiança de 95% ao redor da diferença das medidas primárias de eficácia estivesse situado abaixo da margem de não- inferioridade.

A avaliação dos escores MADRS foi realizada com análise de variância das medidas repetidas (ANOVA) e com o método de comparações múltiplas de Bonferroni. As taxas de resposta e remissão foram avaliadas com análise não-paramétrica para dados longitudinais.



4. Resultados

4.1 Resultados do Relato de série de casos

Em sete meses consecutivos foram atendidos 15 casos novos, dos quais apenas um do sexo masculino. A idade variou de 23 a 70 anos, com média de 43,1 anos e a escolaridade do 1º grau incompleto até o mestrado. A continuidade dos tratamentos e o agendamento de consultas novas foram prejudicados durante um período de interdição do prédio (por alagamento) em que funcionava o antigo Núcleo Integrado de Saúde de Jundiá.

O tempo transcorrido entre a primeira consulta e o primeiro retorno foi, em média, 7,0 semanas (4 – 22 semanas). Os quinze pacientes compareceram ao 1º retorno, dos quais doze foram reavaliados em relação ao escore de depressão. Treze pacientes compareceram ao segundo retorno, que ocorreu, em média, 7,5 semanas (4-14) depois do primeiro, sendo todos avaliados em relação ao escore MADRS. Apenas cinco pacientes já haviam comparecido a um terceiro retorno por ocasião do relato dos casos. Dos 15 casos relatados, 14 (93%) apresentaram resposta terapêutica, definida como redução > 50% do escore basal (Keller, 2003), sendo que destes, 13 (87%) evoluíram com remissão do episódio depressivo. Um paciente (12) referiu piora da ideação suicida na 4ª semana, sendo medicado com fluoxetina e encaminhado ao ambulatório de saúde mental, onde voltou a fazer tratamento convencional, com melhora do quadro depressivo.

A **tabela 1** resume as características sócio-demográficas dos pacientes atendidos, a **Tabela 2** traz as comorbidades apresentadas pelos casos relatados e a respectiva medicação convencional (quando em uso) e a **Tabela 3** traz a duração da depressão e do episódio depressivo, os escores de depressão MADRS pré-tratamento (basal) e no primeiro e segundo retornos, bem como o medicamento homeopático utilizado no tratamento de cada paciente.

Tabela 1: caracterização sócio-demográfica dos pacientes novos atendidos no ambulatório de homeopatia e com transtornos depressivos, em Jundiaí, SP.

Nº	Sexo	Idade	Estado Civil	Natural de	Filhos	Religião	Grau de Escolaridade	Ocupação
1	F	70	divorciada	Jundiaí,SP	2	Católica	2º	Aposentada
2	F	23	solteira	Ipirá, BA	0	Evangélica	1º	Ajud. geral
3	F	34	viúva	Jundiaí,SP	1	Católica	2º	Faxineira
4	F	45	casada	SP/SP	2	Nenhuma	1º	Do lar
5	F	46	casada	SP/SP	2	Evangélica	1º	Do lar
6	F	41	solteira	Jundiaí	2	Nenhuma	2º	Aux. adm.
7	F	66	viúva	B Mata/MG	3	Católica	1º	Do lar
8	F	44	casada	R. Pedras/SP	3	Espírita	1º	Doméstica
9	F	29	casada	Bahia	0	Católica	2º	Faxineira
10	F	28	solteira	Jundiaí, SP	0	Nenhuma	3º	Mestranda
11	F	28	casada	Jundiaí	3	Nenhuma	1º	Balconista
12	M	34	casado	Jundiaí	1	Católica	2º	Guarda civil
13	F	54	divorciada	Jundiaí/SP	7	Católica	2º	Do lar
14	F	55	viúva	Turivua,SP	2	Test.Jeová	1º	Aposentada
15	F	49	casada	Jundiaí/SP	2	Católica	2º	Cabeleireira

Tabela 2: Comorbidades e respectivo tratamento convencional

Nº	Comorbidade	Tratamento
1	Hipotireoidismo, Hipertensão arterial, Diabetes tipo 2, Obesidade	Puran, Glibenclamida, Metformina
2	----	----
3	----	----
4	Alopecia areata	----
5	Hipotireoidismo, Hipertensão arterial, Obesidade	Puran, Hidroclortiazida, Captopril; Propranolol; Metildopa
6	Portador do vírus HIV	----
7	Diabetes tipo 2	Insulina
8	----	----
9	Transtorno de pânico	----
10	----	----
11	----	----
12	Hipertensão arterial, Obesidade, Artrose	Captopril, Glicosamina
13	----	----
14	Trombocitopenia	----
15	----	----

Tabela 3: Tempo de início da depressão e do episódio depressivo, escores de depressão (escala MADRS) pré-tratamento e no primeiro e segundo retornos e medicamento homeopático utilizado no tratamento de casos relatados.

Nº	Início		MADRS				Medicamento Homeopático
	Doença (anos)	episódio (meses)	0 basal	1 1º retorno	2 2º retorno	3 3º retorno	
1	15	4	37	3	1	*	<i>Natrum carbonicum</i>
2	0	6	32	4	4	***	<i>Silicea terra</i>
3	3	5	28	2	*	*	<i>Natrum carbonicum</i>
4	1	12	20	*	5	4	<i>Phosphorus</i>
5	16	7	32	10	15	8	<i>Sepia succus</i>
6	3	36	24	7	8	7	<i>Baryta carbonica</i>
7	21	60	19	1	*	*	<i>Sulphur</i>
8	8	24	26	3	3	0	<i>Silicea terra</i>
9	3	12	16	*	4	*	<i>Aurum foliatum</i>
10	0	6	18	5	1	0	<i>Arsenicum album</i>
11	1	12	27	25	3	*	<i>Aurum foliatum</i>
12	2	2	34	22	**	**	<i>Sepia succus</i>
13	2	18	30	6	11	*	<i>Sepia succus</i>
14	22	1	22	4	8	*	<i>Kali carbonicum</i>
15	2	24	18	*	3	*	<i>Nitri acidum</i>

* Escala MADRS não aplicada. **Tratamento suspenso. *** Parou o tratamento.

O escore MADRS apresentou uma redução da média basal de 24,87 (\pm 5,81) para 9,73 (\pm 8,16) no 1º retorno ($p < 0,0001$). A **Tabela 4** apresenta a média dos escores MADRS em cada tempo de avaliação, considerando-se a última observação levada à diante (LOCF).

Tabela 4: média dos escores MADRS (LOCF) registrados nas avaliações realizadas na 1ª consulta (basal), 1º, 2º, e 3º retornos.

MADRS				
Nº	Basal	1º retorno	2º retorno	3º retorno
1	27	3	1	1
2	32	4	4	4
3	28	2	2	2
4	20	20	5	4
5	32	10	15	8
6	24	7	8	7
7	19	1	8	8
8	26	3	3	0
9	16	16	4	4
10	18	5	1	0
11	27	25	3	3
12	34	22	22	22
13	30	6	11	11
14	22	4	8	8
15	18	18	3	3
Média	24,87	9,73*	6,53	5,67
\pm dp	5,81	8,16	5,81	5,58

Durante o período de tratamento relatado, alguns casos também apresentaram modificações importantes nas comorbidades. Os pacientes N° 1 e N° 5 emagreceram 15 e 8 Kg, respectivamente. A paciente de N° 9 apresentou remissão das crises de pânico e a paciente de N° 4 apresentou rebrotamento capilar na área de alopecia. As páginas seguintes trazem um resumo da evolução de 7 desses pacientes, inclusive o caso excluído por piora da ideação suicida.

1º caso (N°1): MF, 70 anos, divorciada, aposentada.

MF tem antecedentes familiares de esquizofrenia (sic). Há doze anos, seu irmão esfaqueou e matou sua mãe. Há dois anos, o mesmo irmão, que fora internado, acabou cometendo suicídio no hospital. **1ª consulta:** *tenho depressão desde que me entendo por gente. Já fiquei internada três meses por causa da depressão. Deu depressão muito forte há três, quatro meses, depois de ter quebrado o pé. Principal sintoma é medo, desespero. Medo da vida, da morte. Medo da vida, do que vai me acontecer comigo. Medo da morte, porque acho que devia ter agido de outra maneira, por causa dos meus pecados. Me sinto abandonada por todo mundo. Deito cedo, às 8 (20:00 h). Acordo às duas, durmo lá pelas seis. Tem noite que passo a noite acordada. Pesadelos de que está entrando ladrão em casa, que estou com medo. Desperto cansada. Sem vontade de levantar, de fazer nada. Se dependesse de mim, não levantaria nunca. Bastante tristeza. De não estar contente com o que está acontecendo.* **Avaliação:** transtorno depressivo recorrente. **Conduta:** *Natrum carbonicum*, 2 a 5 LM, 1 gota em dias alternados, iniciando com o 2 LM e passando gradualmente para as potências seguintes, **2ª consulta (5º mês do tratamento):** *me sentindo bem da depressão. Normal. Uma vez ou outra, ainda tenho medos, mas logo passam. Angústia, vez em quando. Não está dando aquela tristeza - desânimo, com frequência. Melhor da insônia, acordando bem disposta. Sem pesadelos, sem gritar durante o sono. Agora levantando com vontade de fazer tudo. Faço almoço e arrumo a casa, apesar de ter quem faça.* **Conduta:** *Natrum carbonicum* 6 e 7 LM, 1 gota às segundas,

quartas e sextas feiras, 4 semanas cada potência (posologia padrão). **3ª consulta (6º mês do tratamento):** *melhorei bastante. Bem dizer, de tudo. Dormindo melhor. Fazendo regime, indo bem. Perdeu 10 Kg em 5 meses. Melhorou minha diabetes, minha depressão, colesterol. Tenho uma tristeza, mas só de vez em quando e logo passa. Todos na minha casa acham q melhorei bastante. Já faço tudo sozinha. Vou fazer todas minhas compras, mesmo o serviço da casa que não preciso, porque tenho a moça que faz. Eu gosto de fazer.* **Conduta:** *Natrum carbonicum* 8, 9 e 10 LM, posologia padrão.

2º caso (Nº3): MA, 34 anos, viúva, faxineira.

1ª consulta: MA perdera seu marido assassinado 3 anos antes da 1ª consulta. Desde então sente dores no corpo, ganhou 10 Kg e passa por períodos de insônia, tristeza... Há 5-6 meses, vinha sentindo: *tristeza: aperto no peito. Seguro o choro enquanto estou trabalhando. Vivo do serviço para casa. Não tenho vontade de sair. Saía para comer fora com os primos, perdi a vontade de passear. Durmo muito pouco. Me bato muito. Barulho, acordo assustada, demoro para dormir de novo. Indo trabalhar a pulso. Estudar, não estou conseguindo ir à escola. Desinteresse pelas outras pessoas. Estou tão cansada da vida que acho que a melhor coisa par mim é a morte.* Queixou-se também de uma freqüente cefaléia, quase diária, temporo-parietal direita, que piorava à noite. **Avaliação:** transtorno depressivo recorrente. **Conduta:** *Natrum carbonicum* 2 LM, posologia padrão. **2ª consulta (1º mês de tratamento):** no período reduzimos a dose em contato telefônico, que passou a ser de 1 colher das de café da solução de uma gota em ½ copo d'água (1ª diluição) , pois a paciente se queixara de bolinhas sensíveis na língua, que sumiram com a diluição do medicamento. Disse estar melhor das dores no corpo e da cefaléia e que seu sono estava bom. Respondeu que as idéias de morte passaram, bem como o choro. **Conduta:** *Natrum carbonicum* 3 LM, 1 gota da 1ª diluição, às segundas, quartas e sextas-feiras. **3ª consulta (2º mês de tratamento):** *“Estou bem. Do que eu sentia, não estou sentindo mais nada. Deito e vou que nem pedrinha, direto. O ânimo para trabalhar está bom. Para passear, nas casas do tios vou. Converso, brinco com todo mundo.”* Nega pensamentos de

morte. **Conduta:** *Natrum carbonicum* 4 a 6 LM, 1 gota da 1ª diluição, às segundas, quartas e sextas-feiras, 4 semanas cada potência. **4ª consulta (5º mês de tratamento):** parou o 4 LM no começo de junho, por um sintoma novo: dispnéia e taquicardia que cessaram com a interrupção do *Natrum carbonicum*. *“Estou bem. Me sentindo bem no geral.”* Nega uso de outros medicamentos. Dor no corpo passou. Sono normal. *“Estou namorando há 3 meses. A vida está bela!”* **Conduta:** tratamento suspenso. Contato em caso de pioras.

3º caso (Nº4): RC, 45 anos, casada, do lar.

1ª consulta: RC começou a apresentar sintomas depressivos desde a morte do pai, em junho/05. Não limpava mais casa, gostava de fazer crochet e não tem feito mais, insônia inicial nos dois meses que precederam a 1ª consulta. *“Às vezes acordo chorando. Deixei de me cuidar, me maquiar, nem unha faço mais. Não sou a metade do que era. Não tenho paciência de ler. Gostava de ler. Pego um livro, já me irrita, paro. Gostava muito de trabalho manual, hoje começo não consigo terminar. Cabelo caindo. Falha enorme”.* **Avaliação:** transtorno depressivo, episódio único. **Conduta:** *Phosphorus* 2 LM, posologia padrão. **2ª consulta (2º mês de tratamento):** *“Estou menos chorona. Ando fazendo trabalhos manuais; cachecol até não querer mais. Tem dias que tenho insônia, mas estou dormindo bem melhor. Não acordei mais chorando. Recomecei a usar baton. Usando delineador de novo. Naquela falha sem cabelo, já nasceu bastante cabelo branco”.* **Conduta:** *Phosphorus* 3, 4 e 5 LM, em seqüência, 4 semanas cada potência, posologia padrão. **Evolução no 5º mês de tratamento:** RC manteve a remissão dos sintomas depressivos e o rebrotamento capilar que muito preocupava a paciente. A Figura 1 mostra a involução da área de alopecia. **Conduta:** *Phosphorus*, 6, 7 e 8 LM, posologia padrão, uso seqüencial das potências.

Figura 1: RC – fotografias digitais do rebrotamento capilar em área de alopecia areata



(A) Abril/06



(B) Junho/06



(C) Setembro/06

4º caso (Nº5): MS, 46 anos, casada, do lar.

1ª consulta: MS procurou o tratamento homeopático por não estar sentindo melhoras com seu tratamento psiquiátrico para depressão. Fazia uso de Amitriptilina 25 mg dia e Rivotril 1mg (10 gotas), suspensos por ocasião da pré-consulta. Há antecedentes familiares de depressão: sua mãe sofria de “depressão profunda”, falecera em 1990. Resolveu deixar um bom emprego, atendendo ao pai que dizia que ela tinha que cuidar dele e que ele iria se matar. Após a saída do emprego, começaram seus sintomas depressivos. *“Deixar o banco foi a pior coisa que eu fiz”*. Fez tratamento psiquiátrico e teve “alta” em 1999, mas seu pai acabou se enforcando em julho do mesmo ano. MS e sua filha foram as primeiras a tentar socorrê-lo. Desde então, sente-se culpada, passa noites acordada (se não toma o rivotril), tem pensamentos de morte: *“Eu disse muitas vezes que tinha vontade de morrer, que a vida sem mim, para eles (familiares) seria melhor”*. Não tinha mais vontade de sair de casa. No passado, fizera vários tratamentos para emagrecer, com “fórmulas”. Na 1ª consulta pesava 108 Kg (1,50 m; IMC = 48 Kg/m²). **Avaliação:** transtorno depressivo recorrente. **Conduta:** *Sepia succus* 2 LM, posologia padrão. **2ª consulta (1º mês de tratamento):** *“Melhorou meu sono. Ficava muito tempo sem dormir. Agora já consigo dormir mais. Ir para cama mais cedo... Conseguí sair de casa. Fui até a igreja, que não ia. Estou fazendo crochet. Eu e minha filha.* Respondeu que os pensamentos de morte estavam menos freqüentes. **Conduta:** *Sepia succus* 3 LM, mesma posologia. **3ª consulta (3º mês de tratamento):** referiu estar melhor, dormindo quase a noite toda (7-8 horas/noite), melhor da culpa, dos pensamentos de morte. Espontaneamente contou que seu desejo sexual havia melhorado muito. Ainda angustiada com problemas com a filha, que estava em tratamento psiquiátrico e com outros problemas familiares. **Conduta:** *Sepia succus*, 4 e 5 LM, posologia padrão, 1 mês cada potência. **Evolução no 5º mês de tratamento:** disse estar bem, sem pensamentos de morte: Morte? *“Graças a Deus não tenho mais pensado”*. *“Estou caminhando todo dia, 1 ½ hora e fazendo reeducação alimentar. Perdi uns 8 Kg!”*

5º caso (Nº8): SS, 44 anos, casada, do lar.

1ª consulta: havia feito tratamento antidepressivo com fluoxetina, entre 1998 e 2003, tendo sido “liberada” pelo médico, mas apresentava recorrência do episódio depressivo quando procurou nosso ambulatório: “*Não tenho vontade de fazer nada. Não estou conseguindo dormir direito. Sono picado. Gostava de sair, passear, há 2 anos sem vontade. Impressão que estou com cansaço eterno, que nunca acaba. Me olho no espelho e falo: esta pessoa não sou eu.. não sou assim. Inútil mesmo. Criando minhas filhas, depois o que vou fazer da minha vida? Não tenho planos para o futuro... Choro muito. Qualquer coisinha que meu marido faça é motivo de sofrimento. Às vezes quero terminar uma frase, não consigo lembrar daquela palavra exata Quero completar a frase.- Vai pegar a (bolsa) em cima da cama.*” **Avaliação:** transtorno depressivo recorrente. **Conduta:** *Silicea terra*, 2LM, posologia padrão. **2ª consulta (1º mês de tratamento):** “*Melhorei. Não vou dizer que 100%, mas, muito melhor do que estava. Mais ânimo, mais vontade de viver, mais auto-estima .Já cuido da minha casa de novo, já saio para caminhar toda tarde, que não fazia. Agora, quando acordo, volto a dormir depois. Canseira melhorou bem. Era uma vontade de não fazer nada. Sonhei tirando peixe muito grande da água. Sensação era de alegria, de ver aquele peixe grande. Não tinha como transportar o peixe, eu e meu marido, demos para uma pessoa que estava pescando.*” **Conduta:** *Silicea terra*, 3LM, posologia padrão. **3ª consulta (3º mês de tratamento):** “*Muito bem. Voltei a ler, e antes tinha perdido o interesse. Caminhando 4 Km por dia. Fazer meus afazeres de casa, normal. Não durmo mais de dia. Durmo bem à noite.*” Nega esquecimento de palavras: “*tenho fluidez no que falo*”. **Conduta:** *Silicea terra*, 4, 5 e 6 LM, mesma posologia, 1 mês cada potência.

6º caso (Nº10): PL, 28 anos, solteira, enfermeira, mestranda.

1ª consulta: queixou-se que há 1 ano vinha apresentando “fraqueza, mal estar: medo de desmaiar, de me sentir mal. Dura 20-30 minutos, 3-4 vezes por semana”. Além destes sintomas de pânico, relatou sintomas depressivos: “Tocava violão. Ouvia musica. Hoje não, ouço muito pouco.. Acordo várias vezes e demoro para dormir e às vezes tem períodos em que durmo muito e tenho vontade de dormir mais. Não querer sair da cama, não querer ver ninguém. Sinto cansaço, principalmente pela manhã. Cobrança excessiva comigo mesma tem me apagado um pouco e me minimizado perante as pessoas. Hoje, muito mais desprazer do que prazer. Como eu posso errar, como eu posso não ter compreendido. Hoje não consigo ler um livro de 400 páginas e já li vários. Artigos, consigo, mas paro varias vezes. Tristeza, chorando por bobeira. Por coisas mínimas. Me sinto vítima, apesar de ter de tudo. **Avaliação:** transtorno misto, ansioso e depressivo, transtorno de pânico e episódio depressivo único. **Conduta:** *Arsenicum album* 2 LM, posologia padrão. **2ª consulta (2º mês de tratamento):** referiu melhora, com crises de pânico mais amenas. “Me sinto melhor”. *Mais disposta. Mais vontade de levantar. Fazer sem ficar me martirizando. Maior prazer em fazer as coisas. Meu sono: bem mais tranqüilo. Mais coragem para falar coisas que não tinha coragem de falar. Sempre me martirizei muito para falar as coisas, tanto nas relações pessoais como profissionais. Antes, não falava, por medo de não ser compreendida, ou de não me aceitarem. Me sinto mais concentrada. Consigo ficar mais tempo fazendo uma coisa. Me disperso menos.* **Conduta:** *Arsenicum album* 3 e 4 LM, posologia padrão. **3ª consulta (3º mês de tratamento):** “No geral muito bem, muito disposta. Fazendo todas as atividades normalmente. Fiquei 4 semanas sem crise de pânico. Teve uma crise, após irritação, há 10 dias. Durou menos. 15 minutos. Música pra mim sempre foi prazerosa. Estou procurando ouvir mais. Querendo voltar a tocar. Querendo sair mais de casa. Mudou dieta, emagreci 3 Kg. Não tenho pensado em me cobrar. Tenho gastado energia em outras coisas, leitura... Junto com estas melhoras, relatou um “estado de inquietação, não consigo ficar parada na frente da TV, ou mesmo estudando. Preciso ter atenção em mais de uma coisa

ao mesmo tempo. *Tinha em época de prova, mas geralmente sou mais tranqüila.*” **Avaliação:** a inquietação foi considerada como uma provável agravação homeopática, ou seja, um excesso de dose do medicamento que pode levar a uma sensação de piora de algum sintoma do paciente. **Conduta:** *Arsenicum album* suspenso. **Evolução no 4 mês de tratamento (e-mail):** *“Me sinto bem melhor! Da ansiedade e agitação, principalmente. Fiz várias atividades e acho que até minha concentração melhorou. O sono está ótimo, só tenho dormido um pouquinho "demais"... Tenho dormido 1 hora e meia, às vezes duas horas a mais do que é necessário pra mim (em torno de 7 horas já é o suficiente...), mas a qualidade do sono... Nada de acordar no meio da noite há uns 10 dias... Choro, tristeza... Não! Estou saindo bastante, fazendo todas as minhas atividades e cumprindo compromissos... Enfim: acho que estou bem melhor!!!”* **Conduta:** sem medicamento. Retorno no final de novembro. Contato em caso de piora antes da próxima consulta.

7º caso (Nº12): AD, 34 anos, casado, funcionário público.

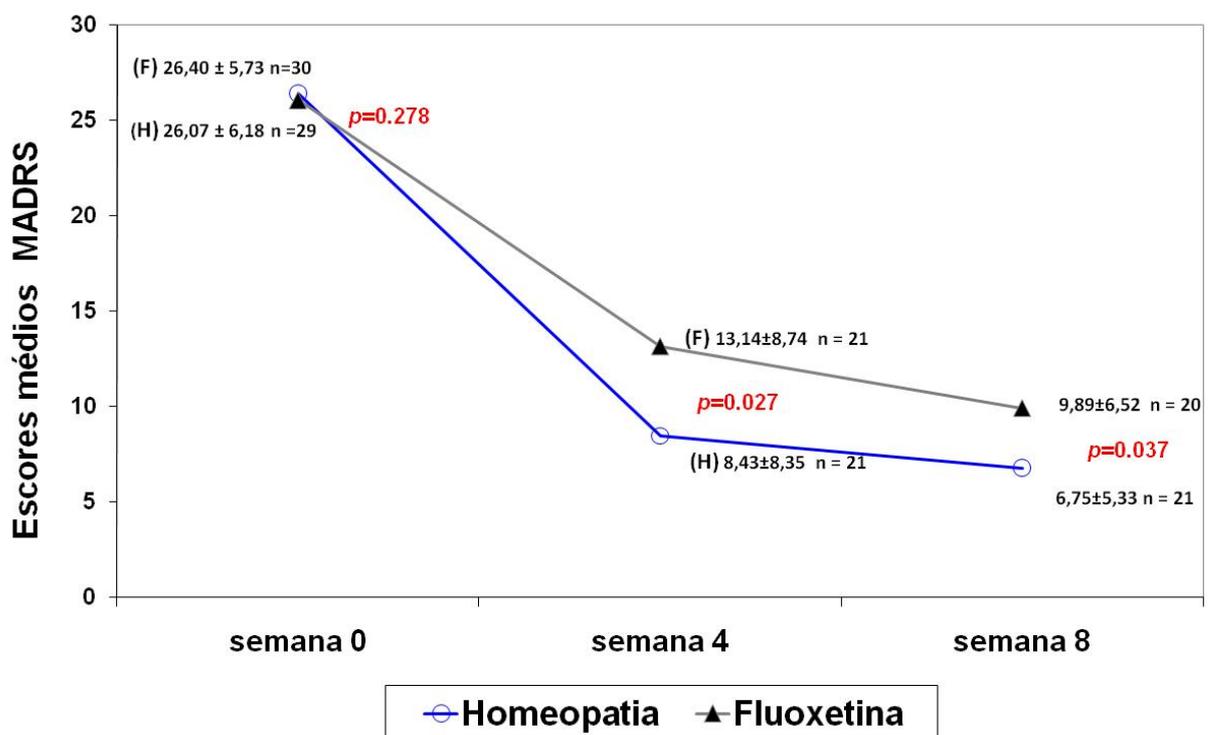
1ª consulta: AD sofrera grave trauma em sua infância, pois, aos 8 anos, ao desarmar um amiguinho que manuseava a arma de seu pai, acidentalmente matou sua mãe. Não conseguiu delimitar o início de sua sintomatologia depressiva, apenas que o quadro atual de depressão era algo que ele já tinha sentido antes. *“Sinto vontade de ir embora, não tenho vontade de trabalhar. Cansado, vontade de chorar, angustiado, durmo muito mal. Acho que já tinha tido isso antes, mas piorou no começo do ano passado. Quando comecei a tomar os remédios (setembro/05), praticamente sumiram os sintomas. Há 2 meses, voltei a ter vontade de chorar, angustiado, sono não tranqüilo. Há umas duas semanas, passei uma semana toda ruim, triste. Teve um dia cedo que pensei em tirar a vida.”* Nega plano, *“só passou pela cabeça”*. Usando Limbitrol e trileptal, suspensos gradualmente a partir da pré-consulta. **Avaliação:** transtorno depressivo recorrente. **Conduta:** *Sepia succus* 2 LM, posologia padrão **Contato telefônico (2 semanas de tratamento):** queixa-se de piora da insônia. **Conduta:** frequência das doses aumentada para 1 gota por dia. **2ª consulta (1º mês de tratamento):** AD apresentou melhora da insônia e do

cansaço, mas houve piora de sua ideação suicida, identificada na avaliação MADRS. **Conduta:** fluoxetina 40 mg/dia; encaminhamento para consulta psiquiátrica no ambulatório de saúde mental/SUS, acompanhamento telefônico. **Evolução no 2º mês de tratamento (contato telefônico):** refere estar usando depakote; fluoxetina 40 mg e limbitrol; nega ideação suicida, sente-se novamente bem.

4.2 Resultados preliminares do Estudo de não-inferioridade

Resultados preliminares com uma amostra de 59 pacientes sugeriram que os pacientes randomizados para homeopatia apresentaram escores médios MADRS significativamente menores dos que os tratados com fluoxetina, como mostra a figura 2.

Figura 2: Escores médios MADRS basal, na 4ª e 8ª semana de tratamento randomizado com fluoxetina ou potências LM individualizadas (população ITT) – resultados preliminares.



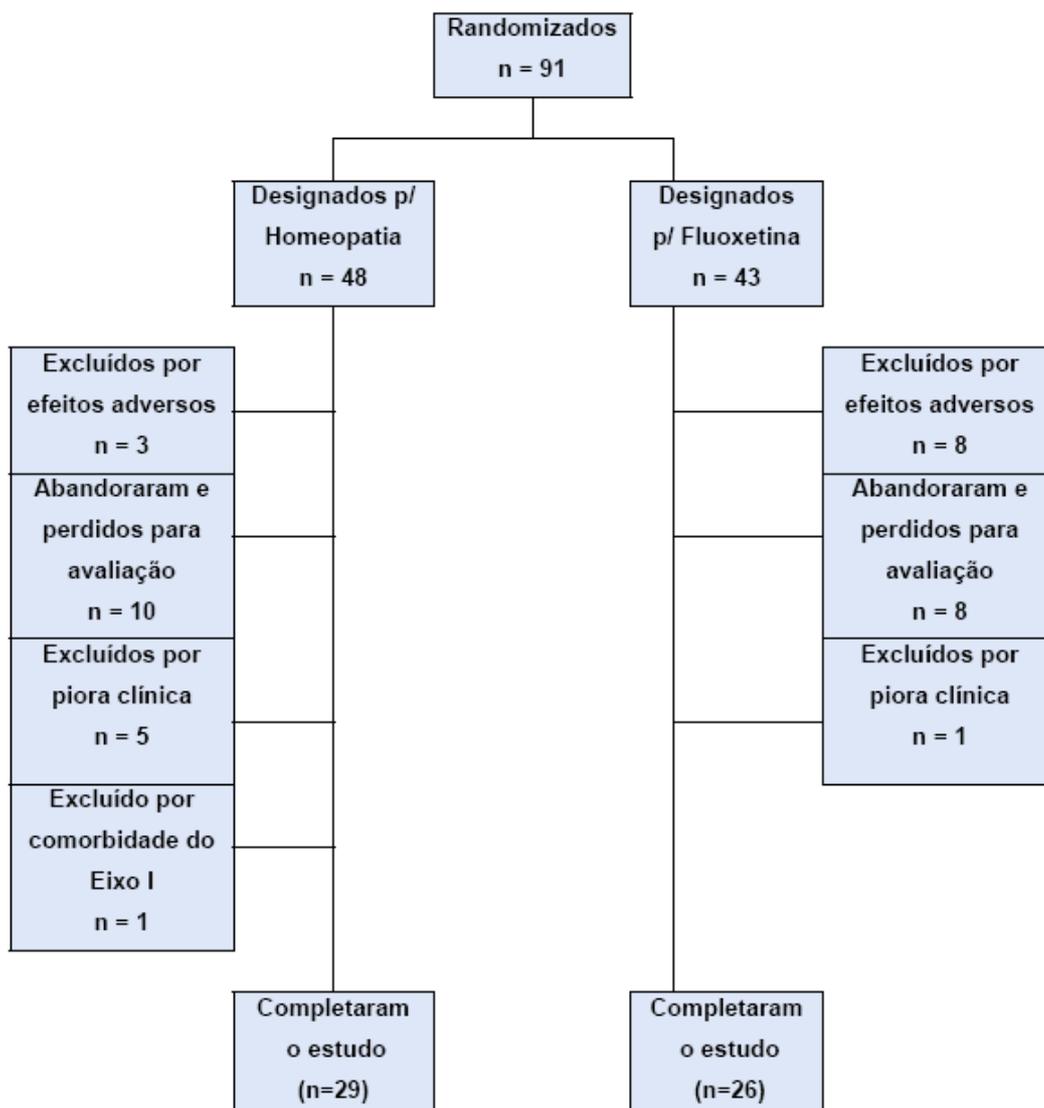
P values as calculated by repeated measures analysis of variance (ANOVA).

Por recomendação de revisores, entretanto, aumentamos o tamanho da amostra, prolongando a fase de recrutamento até setembro de 2008, mantendo a alocação aleatória e o tratamento duplo-cego.

4.3 Estudo de não-inferioridade: resultados finais

A amostra deste estudo consistiu de pacientes com depressão moderada a grave, pois o escore médio MADRS ficou próximo a 31, limite entre depressão moderada e grave. 28]. Inicialmente 284 indivíduos encaminhados foram avaliados, 105 dos quais satisfizeram os critérios de inclusão. 14 não compareceram à primeira consulta, 91 foram randomizados e 55 completaram as 8 semanas do estudo. A figura 3 mostra o progresso dos indivíduos no transcorrer do estudo.

Figura 3: Diagrama do fluxo de indivíduos no decorrer do estudo



Não houve diferenças significativas entre as proporções de pacientes excluídos ou que abandonaram entre os dois grupos de tratamento, mas uma tendência a uma maior interrupção por efeitos adversos no grupo que recebeu fluoxetina.

Tabela 5: Fatores relacionados à interrupção do estudo nos grupos tratados com homeopatia ou fluoxetina.

Interrupção	homeopatia	fluoxetina		
fatores:	n (%)	n (%)	p	Teste
Efeitos adversos	3 (6,3%)	8 (18,6%)	0,071	Chi-quadrado
Abandonos	10 (20,8%)	8 (18,6%)	0,79	Chi-quadrado
Piora clínica	5 (10,4%)	1 (2,3%)	0,207	Exato de Fisher
Comorbidade	1 (2,1%)-	0	1,00	Exato de Fisher

Quase todos os pacientes incluídos no estudo eram mulheres: 89/91 (98%). Um paciente do sexo masculino foi aleatoriamente alocado para cada grupo. Não houve diferença no estado civil (casado, solteiro, viúvo, divorciado) nos dois grupos ($p=0,86$). Outras características basais foram semelhantes nos dois grupos, com mostra a Tabela 6.

Tabela 6: Características demográficas e clínicas basais.

Parâmetros basais	Fluoxetina N = 43		Homeopatia N = 48		p
	Mean	± SD	Mean	± SD	
Idade (anos)	41,9	12,3	44,3	11,8	0,345
Número de filhos	1,9	1,4	2,2	1,3	0,229
Número de anos na escola	8,0	4,2	7,4	3,6	0,471
Duração da doença (anos)	4,8	7,4	4,6	7,8	0,883
Escores MADRS	28,1	6,9	27,2	6,2	0,988

Vinte medicamentos foram usados para tratar os 48 pacientes randomizados para homeopatia: *Alumina*, *Anacardium orientale*, *Arsenicum album*, *Aurum foliatum*, *Baryta carbonica*, *Calcarea carbonica*, *Carbo animalis*, *Causticum*, *Graphites*, *Hepar sulphuris calcareum*, *Kali carbonicum*, *Lycopodium clavatum*, *Natrum carbonicum*, *Natrum muriaticum*, *Mezereum*, *Phosphorus*, *Sepia succus*, *Silicea terra*, *Sulphur and Zincum*. Estes medicamentos foram selecionados de acordo com as instruções de Hahnemann, ou seja, combinando os sintomas característicos (sintomas bem definidos, intensos, peculiares) de cada caso a sintomas muito semelhantes descritos por experimentadores são (HAHNEMANN, 1842).

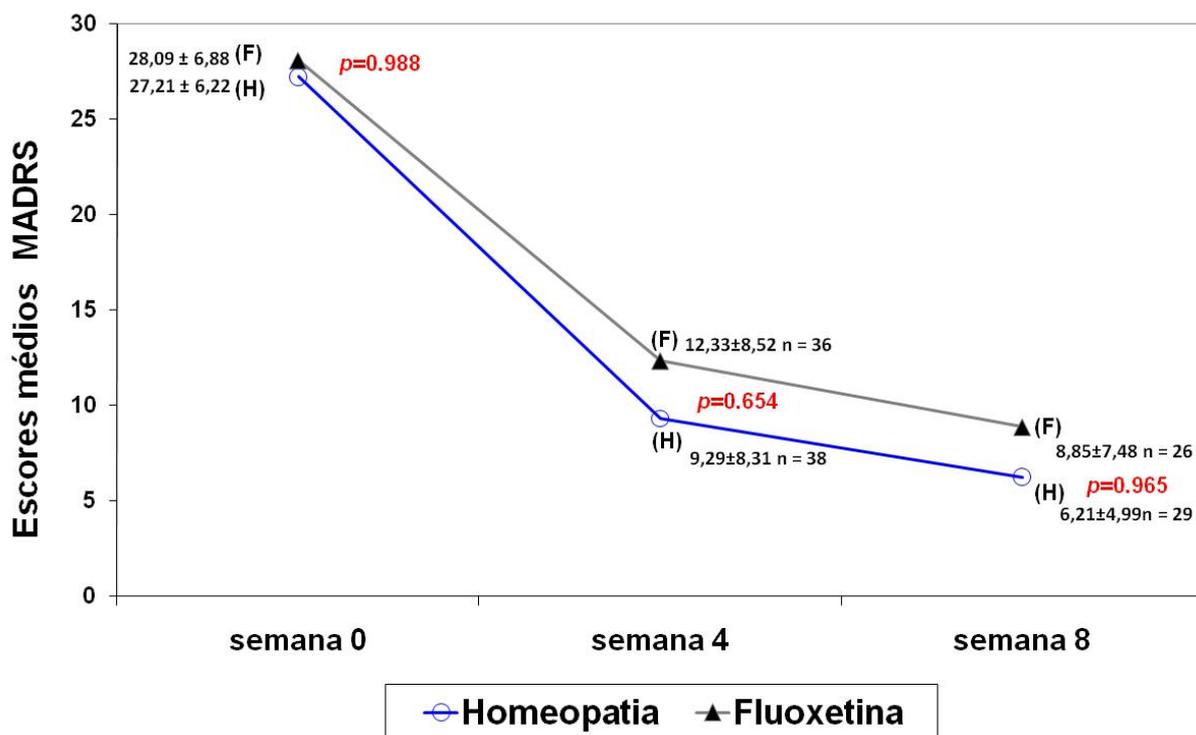
Em relação a medicações psicoativas, no grupo da fluoxetina, 3 pacientes usaram clonazepam (1-2,5 mg/dia) e dois diazepam (5-10 mg). No grupo da homeopatia, 1 paciente usou clonazepam e outro diazepam (mesma faixa posológica). Nenhum paciente fez psicoterapia durante o estudo.

4.2.1 Análise de eficácia

A análise de variância das medidas repetidas mostrou diferenças significativas em relação ao tempo ($p < 0.001$), mas não em relação ao grupo de tratamento ($p = 0,105$) ou interação ($p = 0,749$).

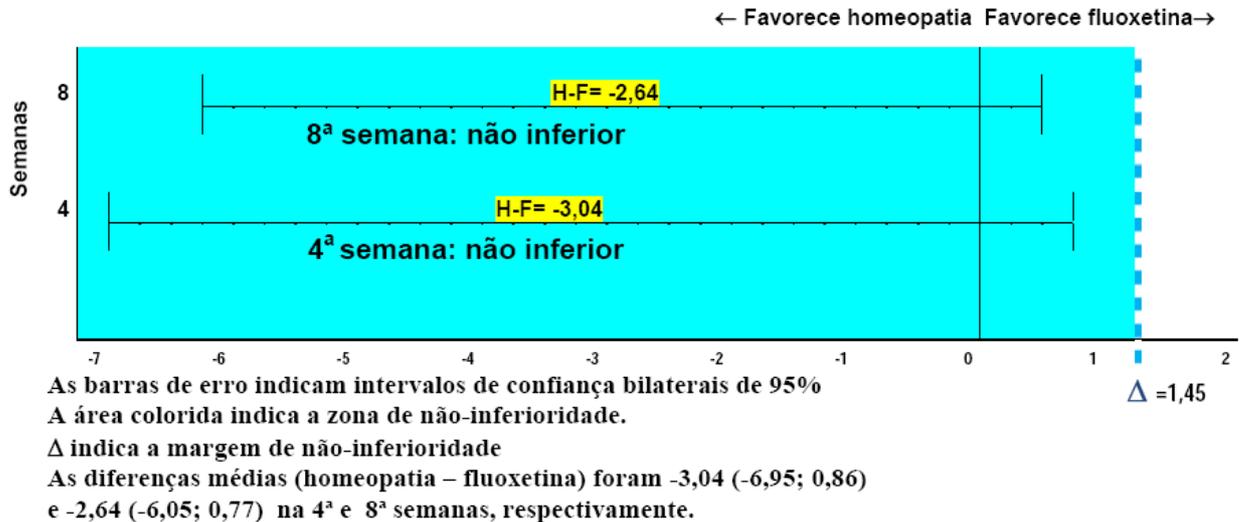
Os dois grupos começaram com escores médios de depressão semelhantes e melhoraram no decorrer das oito semanas, sem que houvesse uma diferença significativa, seja na 4^a, seja na 8^a semana de tratamento, como mostra a Figura 4.

Figura 4: Escores médios MADRS basal, na 4^a e 8^a semana de tratamento randomizado com fluoxetina ou potências LM individualizadas (população ITT)



Em conformidade com a evolução dos escores médios MADRS ilustrada na Figura 4, a análise de não-inferioridade mostrou que as potências LM individualizadas não foram inferiores à fluoxetina, uma vez que os limites superiores dos intervalos de confiança ficaram à esquerda da margem de não inferioridade (Figura 5).

Figura 5: Representação da não-inferioridade da diferença (homeopatia - fluoxetina) dos escores MADRS médios, na 4ª e 8ª semanas de tratamento randomizado e duplo-cego.



Fluoxetina e homeopatia mostraram taxas de resposta semelhantes na 4ª (F=63,9%; H=65,8%) e 8ª (F=84,6%; H=82,8%) semanas de tratamento. Também as taxas de remissão não foram significativamente diferentes entre os grupos, nem na 4ª (F=47,2%, H=55,3%, $p=0,422$), nem na 8ª semana (F=76,9%; H=72,4%; $p=0,716$).

4.2.2 Tolerabilidade

Não houve diferenças significativas entre as taxas de efeitos colaterais, apesar de que uma maior porcentagem de pacientes tratados com fluoxetina (21,4%) do que os que receberam homeopatia (10,7%) apresentaram efeitos adversos que perturbaram o desempenho funcional do paciente ($p=0,275$). Como anteriormente descrito (Tabela 5), houve uma maior tendência à interrupção do tratamento por efeitos adversos no grupo tratado com fluoxetina (H=6,3% vs F=18,6%; $p = 0,071$).



5. Discussão

5. Discussão

Apresentamos dois estudos que mostram evidências sobre o tratamento homeopático da depressão. Inicialmente, um relato de casos, que pelos resultados favoráveis justificou um estudo clínico randomizado e controlado. Como um controle com placebo não nos foi autorizado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, optamos pelo estudo de não-inferioridade, usando fluoxetina como controle ativo e os resultados indicam que as potências homeopáticas cinqüenta-millesimais individualizadas não foram inferiores ao antidepressivo no tratamento da fase aguda da depressão moderada a grave.

Este é o primeiro estudo randomizado, controlado, duplo-cego (RCT) com um número suficiente de pacientes para permitir conclusões sobre o tratamento. Uma revisão recente encontrou apenas dois RCTs examinando o uso de homeopatia para o tratamento da depressão: um com qualidade metodológica insuficiente (aberto) e outro com dificuldades de recrutamento (11 incluídos, 3 completaram o estudo - PILKINGTON *et al.*, 2005; HEULLUY, 1985; KATZ *et al.*, 2005)

Nossos pacientes não foram recrutados por propaganda e não são típicos “consumidores de medicina alternativa” (BONNE *et al.*, 2003), mas sim doentes procurando alguma ajuda, encaminhados pela rede básica do SUS de Jundiaí. A amostra constituiu-se quase que exclusivamente de mulheres, predominância que, além da maior freqüência da depressão no gênero feminino, possa ter ocorrido pelo uso relativamente limitado do SUS por homens, uma tendência relacionada com a noção que o cuidar-se é uma atitude feminina, ou com fatores relacionados ao trabalho, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e à falta de serviços especificamente direcionados a saúde masculina (GOMES *et al.*, 2007).

A necessidade da individualização do medicamento na homeopatia clássica foi considerada, por pesquisadores experientes, como um “obstáculo importante para qualquer estudo duplo-cego” (FREI *et al.*, 2005). De fato, um desenho experimental em que a seleção do medicamento adequado ocorre durante a fase mascarada de randomização avalia não somente a eficácia da homeopatia, mas também a eficiência do homeopata em selecionar e administrar o medicamento homeopático. Nos estudos com depressão, um desenho com substituição por placebo (após uma fase aberta para a escolha do medicamento e adequação da dose) seria o ideal, mas tais estudos somente são realizados para as fases de continuação ou manutenção (ZIMMERMAN *et al.*, 2007) e não se aplicam ao tratamento da fase aguda.

Os resultados preliminares mostraram diferenças significativas favorecendo a homeopatia na evolução dos escores médios de depressão entre a 4ª e 8ª semanas de tratamento. Entretanto, essas diferenças não se mantiveram significativas com a entrada de mais 32 pacientes no tratamento randomizado e duplo-cego. O acúmulo de pacientes em um único período de atendimento (às tardes de sexta-feira) talvez tenha contribuído para uma perda de eficiência no grupo tratado com homeopatia, já que a individualização do medicamento requer um período adequado para o exame cuidadoso e detalhado da totalidade dos sinais e sintomas de cada paciente, e para a seleção do medicamento semelhante aos sintomas característicos do caso.

Nos dois grupos de tratamento as taxas de resposta e remissão na 8ª semana foram superiores a 80 e 70%. Estes índices contrastam com as taxas médias de resposta e remissão muito inferiores (em torno de 35%), apresentadas por pacientes tratados com placebo (MULROW *et al.*, 2000; DAWSON *et al.*, 2004). São também superiores às médias de resposta e remissão em grupos tratados com antidepressivos, reforçando a hipótese

de que a “consulta homeopática seja uma intervenção terapêutica, atuando de maneira independente ou em sinergia ao medicamento prescrito” (THOMPSON & WEISS, 2006).

Quanto à ação específica do medicamento homeopático, não foi possível descartar completamente um efeito placebo, uma vez que o controle ativo foi um antidepressivo e “está ficando mais e mais difícil provar que os antidepressivos – mesmo antidepressivos bem estabelecidos – realmente funcionam melhor que o placebo em ensaios clínicos” (STHAL, 2008). Entretanto, também deve ser considerado que a diferença antidepressivo-placebo parece ser menor em estudos que avaliam o tratamento da depressão leve a moderada (KHAN *et al.*, 2002; KIRSCH *et al.*, 2008) e a amostra de nosso estudo de não-inferioridade consistiu de pacientes sofrendo de depressão moderada a grave.

Em relação aos pacientes que interromperam o tratamento, houve uma tendência a maior exclusão por efeitos adversos no grupo tratado com fluoxetina, o que está de acordo com a maior frequência de efeitos adversos observados nos pacientes tratados com fluoxetina. Por outro lado, apesar de também não haver diferença significativa, um número maior de pacientes tratados com homeopatia foi excluído por piora dos sintomas depressivos. Neste caso, a diferença pode ter sido casual, ou talvez o medicamento selecionado não fosse adequadamente semelhante (homeopático), ou ainda a homeopatia não tenha sido efetiva em proteger estes pacientes contra a depressão. Não há estudos sobre a eficácia da homeopatia na proteção contra a recaída na depressão, mas sabe-se que eventos estressantes podem causar a recaída mesmo em pacientes medicados com antidepressivos (MONROE *et al.*, 2006)

O presente estudo tem outras limitações além da falta de um controle com placebo, como a prescrição por um único médico homeopata, uma amostra relativamente pequena e um curto período de tratamento: a fase aguda. Um estudo multicêntrico poderia incluir um número maior de participantes, com diferentes características demográficas, aumentando a generalização dos resultados. Entretanto, estudos maiores ou multicêntricos devem levar em consideração o necessário treinamento dos médicos assistentes na metodologia homeopática da 6ª edição do Organon e o uso de medicamentos cinqüenta-millesimais de preparação exata.

Por fim, o entendimento que existem transtornos depressivos relacionados a uma disfunção psico-neuro-imune-endócrina está de acordo com a abordagem homeopática que considera a totalidade dos sintomas físicos e mentais na avaliação e tratamento de cada caso de doença.



6. Conclusões

6. Conclusões

Apesar das suas limitações, este estudo exemplifica a possibilidade de se realizarem estudos randomizados e controlados no tratamento homeopático da depressão e indica a não-inferioridade das potências cinqüentamilesimais homeopaticamente individualizadas em relação à fluoxetina no tratamento da fase aguda da depressão. Estudos controlados com placebo seriam recomendáveis para se confirmar a eficácia da homeopatia hahnemanniana no tratamento da fase aguda da depressão, bem como entender seu papel nas fases de continuação e manutenção .



7. Referências bibliográficas

7. Referências bibliográficas

ADLER, U.C.; MARQUES, A.H.; CALIL, H.M. - Inflammatory aspects of depression. **Inflammation & Allergy - Drug Targets**, v.7, p. 9-23, 2008.

ADLER, U.C.; PAIVA, N.M.; CESAR, A.T.; ADLER, M.S.; MOLINA, A.; CALIL, H.M. - Tratamento homeopático da depressão: relato de série de casos/ Homeopathic treatment of depression: series of case report. **Rev. Psiq. Clín**, v.35 (2), 74-78, 2008.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder**, quarta edição, Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

ANDRADE, L.; CARAVEO-ANDUAGA, J.J.; BERGLUND, P.; BIJL, R.V.; DE GRAAF, R.; VOLLEBERGH, W.; DRAGOMIRECKA, E.; KOHN, R., KELLER M; KESSLER, R.C.; KAWAKAMI, N.; KILIÇ, C.; OFFORD, D.; USTUN, T.B.; WITTCHEN, H.U. - The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. **J Methods Psychiatr Res**, v.12(1), p.3-21, 2003.

ANGST, J. - The course of affective disorders. **Psychopathology**, v. 19(2), p. 47, 1986.

BAGHAI, T.C.; BAUMANN, P.; LEONARD, B.E.; PINDER, R. - Mechanisms of action and future directions in the development of antidepressants. *In* Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP task force report based on review of evidence. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 10(1), p.S38-S45, 2007.

BAGHAI, T.C.; BAUMANN, P.; FOUNTTOULAKIS, K.N.; FURUKAWA, T.; GOODWIN, G.; GRUNZE, H.; JENSEN, P.; KANBA, S.; LEONARD, B.E. - Pharmacological treatment options. *In* Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP task force report based on review of evidence. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 10(1), p.S38-S45-S85, 2007b.

BALDESSARINI, R.J. - Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos: depressão e mania. In. Goodman & Gilman, **As bases farmacológicas da terapêutica** p. 314-334. Atampa: McGraw-Hill trad 9. ed. Inglês: Hardman, J.G. e Limbird, LE, 1996.

BARBUI, C.; ESPOSITO, E.; CIPRIANI, A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. **CMAJ**, v.180(3), p. 291-297, 2009.

BELL, I.R. - Depression research in homeopathy: hopeless or hopeful? **Homeopathy**, v. 94, p. 141-144, 2005.

BELL, I.R.; LEWIS, D.A.; BROOKS, A.J.; SCHWARTZ, G.E.; LEWIS, S.E.; WALSH, B.T.; BALDWIN, C.M. - Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. **Rheumatology (Oxford)**, v. 43(5), p.577-582, 2004.

BERMAN, M.R.; CHARNEY, D.S. - Models of antidepressant action. **J Clin Psychiatry**, v.60(14)', p.16-20, 1999.

BOCKTING, C.L.; TEN DOESSCHATE, M.C.; SPIJKER, J.; SPINHOVEN, P.; KOETER, M.W.; SCHENE, A.H.; DELTA study group. - Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. **Psychother Psychosom**, v. 77(1), p.17-26, 2008.

BONNE, O.; SHEMER, Y.; GORALI, Y.; KATZ, M.; SHALEV, A.Y.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of classical homeopathy in generalized anxiety disorder. **J Clin Psychiatry**, v.64(3), p. 282-287, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde, Portaria Ministerial Nº 971, **Diário Oficial da União**, Seção 1, Nº 84, p. 20, 4 de maio de 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, Resolução Nº 196 de 10 de outubro de 1996, disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=663&word=> , acesso em 20/06/09.

CALIL, M.H.; PIRES, M.L.N. - Aspectos gerais das escalas de avaliação de depressão. **Rev Psiquiatria Clínica**, v. 5(25), 1998.

CARMODY, T.J.; RUSH, A.J.; BERNSTEIN, I.; WARDEN, D.; BRANNAN, S.; BURNHAM, D.; WOO, A.; TRIVEDI, M.H. - The Montgomery Asberg and the Hamilton ratings of depression: a comparison of measures. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 16(8), p. 601-611, 2006.

CASPI, A.; SUGDEN, K.; MOFFITT, T.E.; TAYLOR, A.; CRAIG, I.W.; HARRINGTON, H.; Mc CLAY, J.; MARTIN, J.; BRAITHWAITE, A.; POULTON, R. - Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. **Science**, v. 301(5631), p.291-293, 2003.
DAWSON, M.Y.; MICHALAK, E.E.; WARAICH, P.; ANDERSON, J.E.; LAM, R.W. - Is remission of depressive symptoms in primary care a realistic goal? A meta-analysis. **BMC Fam Pract**, v. 5, p. 19, 2004.

DRATCU, L.; COSTA RIBEIRO, L.; CALIL, H.M. - Depression Assessment in Brazil. The First Application of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. **British Journal of Psychiatry**, v. 150, p.797-800, 1987.

EISENBERG, D.M.; KESSLER, R.C.; FOSTER, C.; NORLOCK, F.E.; CALKINS, D.R.; DELBANCO, T.L. - Unconventional Medicine in the United States. **N England J Med**, v. 328, p.246-252, 1993.

ERNST, E.; RAND, J.I.; STEVINSON, C. - Complementary therapies for depression: an overview. **Arch Gen Psychiatry**, v. 55(11), p.1026-32, 1998.

FAVA GA. Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? **J Clin Psychiatry**, v. 64(2), p.123-33, 2003.

FEIGHNER, J.P. & OVERO, K. - Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. **J Clin Psychiatry**, v. 60,(12), p. 824-830, 1999.

FLECK, M.P.A.; LAFER, B.; SOUGEY, E.B.; DEL PORTO, J.A.; BRASIL, M.A.; JURUENA, M.F. - Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 25(2), 2003.

FRANK, E.; PRIEN, R.F.; JARRETT, R.B. *et al.*- Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depression disorder: remission, recovery, relapse and recurrence. **Arc Gen Psychiatry**, v. 48, p.851-855, 1991.

FREI, H.; EVERTS, R.; VON AMMON, K.; KAUFMANN, F.; WALTHER, D.; HSU-SCHMITZ, S.F.; COLLENBERG, M.; FUHRER, K.; HASSINK, R.; STEINLIN, M.; THURNEISEN, A. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double blind, placebo controlled crossover trial. **Eur J Pediatr**, v. 164(12), p.758-767, 2005.

FROTA PESSOA, O. - Distúrbios mentais: a genética explica? **J bras Psiquiatria**, v. 40(1), p.58-148, 1991.

GOMES,R.; NASCIMENTO, E.F.; ARAÚJO, F.C. - Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior/ Why do men use health services less than women? Explanations by men with low versus higher education. **Cad Saude Publica**, v. 23(3), p. 565-574, 2007.

GRAM, L.F. Acute and continuation therapy in unipolar depression: observations from the run-in phase of a maintenance trial. **Acta Psychiatr Scand**, v.118(2), p.123-129, 2008.

GRAVANIS, A.; MARGIORIS, N.A. - The corticotropin-releasing factor (CRF) family of neuropeptides in inflammation: potential therapeutic applications. **Curr Med Chem**, v.12(13), p.1503-1512, 2005.

HAHNEMANN, S. - Translator notes of Cullen's *Materia Medica*, 1790. In HAEHL, R - **Samuel Hahnemann, his life and work**. English transl. by Wheeler and Grundy, B Jain, New Delhi, reprint 1989.

HAHNEMANN, S. - Versuch über ein neues Prinzip zur Auffindung der Heilkräfte der Arzneisubstanzen nebst einigen blicken auf die bisherigen. **Journal der practischen Arzneikunde**, v. 3 p. 391-439; v.4, p. 465-561, 1796.

HAHNEMANN, S. - **Organon der Heilkunst**, 6. ed., 1842 Heildeberg, Haug, 1996.

HAHNEMANN, S. - **Reine Arzneimittellehre**, 2., verm. Aufl., 1827, Dresden, Arnold.

HAHNEMANN, S. - **Über die Arsenikvergiftung, ihre Hülfe und gerichtliche Ausmietellung**. Leipzig, Crusius, 1786.

HAHNEMANN, S. - Über die Kraft kleiner Gaben der Arzneien überhaupt und der Belladonna insbesondere: ein Schreiben an den Herausgeber (C. W. Hufeland). **Journal der practischen Arzneikunde** ,13(2), p. 152 – 159, 1801.

HANSEN R; GAYNES B; THIEDA P; GARTLEHNER G; DEVEAUGH-GEISS A; KREBS E; LOHR K. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. **Psychiatr Serv**, v.59(10), p. 1121-1130, 2008.

HEULLUY, B. - Random trial of L.72 with Diazepam 2 in cases of nervous depression. Essai rdandomisé ouvert de L 72 (spécialité homéopathique) contre diazépam 2 dans les états anxiodépressifs. Mets : Laboratoires Lehning. Unpublished study, 1985.

HIRSCHFELD, R.M.; MONTGOMERY, A.S.; KELLER, M.B.; KASPER, S. SCHATZBERG, A.F.; MÖLLER, H.J.; HEALY, D.; BALDWIN, D.; HUMBLE, M.; VERSIANI, M.; MONTENEGRO, R.; BOURGEOIS, M. - Social Functioning in Depression: a review. **J Clin Psychiatry**, v. 61(4), p. 268-75, 2000.

JUDD, L.L. - The clinical course of unipolar major depressive disorders. **Arch Gen Psychiatry**, v. 54(11), p. 989-991, 1997.

JÜTTE, R. - Die Fünfzigtausender-Potenzen in der Homöopathie: **von den Anfängen bis zur Gegenwart**. Stuttgart, ARCANA , 2007.

KATZ, T.; FISHER, P.; KATZ, A.; DAVIDSON, J.; FEDER, G. - The feasibility of a randomized, placebo-controlled clinical trial of homeopathic treatment of depression in general practice. **Homeopathy**, v. 94(3), p.145-152, 2005.

KELLER, M.B. - Depression: a long-term illness. **Br J Psychiatr**, v. 26, p.9-15, 1994.

KELLER, M.B. - Past, present and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. **JAMA**, v. 289(23), p. 3152-3160, 2003.

KENNEDY N, ABBOTT R, PAYKEL ES. Remission and recurrence of depression in maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort. **Psychological Medicine**, v. 33, p.827-838, 2003.

KESSLER, R.C.; BERGLUND, P.; DEMLER, O.; JIN, R.; KORETZ, D.; MERIKANGAS, K.R.; RUSH AJ, WALTERS EE, WANG PS. - The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), **JAMA**, v. 289(23), p.3095-105, 2003.

KHAN, A.; LEVENTHAL, R.M.; KHAN, S.R.; BROWN, W.A. - Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. **J Clin Psychopharmacol**, v.22(1), p. 40-45, 2002.

KIRSCH, I.; DEACON, B.J.; HUEDO-MEDINA, T.B.; SCOBORIA, A.; MOORE, T.J.; JOHNSON, B.T. - Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. **PLoS Med**, v.5(2), p. e45, 2008

LAFER, B.; VALLADA FILHO, H.P. - Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos/ Genetics and pathophysiology of depressive disorders. **Rev Bras Psiquiatr**, v.21(1), p. SI12-SI17,1999

LEE P, SHU L, XU X, WANG CY, LEE MS, LIU CY, HONG JP, RUSCHEL S, RASKIN J, COLMAN SA, HARRISON GA. Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil. **Psychiatry Clin Neurosci**;61(3): 295-307, 2007.

LEONARD, B.E. - The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. **Eur Psychiatry**, v. 20 (3), p.S302-306, 2005.

LEWINSOHN, P.R.; ROHDE, P.; SEELEY, J.R.; KLEIN, D.N. - Psychosocial functioning of young adults who have experienced and recovered from major depressive disorder during adolescence. **J Abnormal Psychology**, v. 112(3). p.353-63, 2003.

LINGJAERD, O. - The UKU side effects rating scale: scale for registration of unwanted effects of psychotropics. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v.334, p.81-94, 1976.

LUDTKE, R.; RUTTEN, A.L. - The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. **J Clin Epidemiol**, v. 61(12), p. 1197-1204, 2008.

MARQUES-DEAK, A.; CIZZA, G.; STERNBERG, E. - Brain-immune interactions and disease susceptibility. **Mol Psychiatry**, v.10(3), p.239-250, 2005.

MILLER, D.B.; O'CALLAGHAN, J.P. - Depression, cytokines, and glial function. **Metabolism**, v. 54(1), p.33-38, 2005.

MONROE, S.M.; TORRES, L.D.; GUILLAUMOT, J.; HARKNESS, K.L.; ROBERTS, J.E.; FRANK, E.; KUPFER, D. - Life stress and the long-term treatment course of recurrent depression: III. Nonsevere life events predict recurrence for medicated patients over 3 years. **J Consult Clin Psychol**, v. 74(1), p.112-120, 2006.

MORENO, R.A.; MORENO, D.H. - Escalas de depressão de Montgomery e Asberg (MADRS) e Hamilton (HAM-D) **Rev Psiquiatria Clínica**, v. 5(25), 1998.

MONTGOMEY, S. A.; ÅSBERG, M. – A New Depression Rating Scale Designed to be Sensitive to Change. **British Journal of Psychiatry**, v. 134, p.382-389, 1979.

MUELLER, T.I.; LEON, A.C. - Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. **Psychiatr Clin North Am**, v. 19(1), p.85-102, 1996.

MUELLER, T.I.; LEON, A.C.; KELLER, M.B.; SOLOMON, D.A.; ENDICOTT, J.; CORYELL, W.; WARSHAW, M.; MASER, J.D. - Recurrence after recovery of major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. **Am J Psychiatry**, v. 156(7), p. 1000-1006, 1999.

MULDER, R.T.; JOYCE, P.R.; FRAMPTON, C. - Relationships among measures of treatment outcome in depressed patients. **J Affect Disord**, v. 76(1-3), p.127-35, 2003.

MULROW, C.D.; WILLIAMS, J.W.; CHIQUETTE, E.; AGUILAR, C.; HITCHCOCK-NOEL, P.; LEE, S.; CORNELL, J.; STAMM, K. - Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. **Am J Med**, v.108(1), p. 54-64, 2000.

NASCIMENTO, I. - Depressão unipolar: uma revisão. **Inf psiquiatr**, v. 18(3), p. 75-83, 1999.

O'Brien PC. **The appropriateness of analysis of variance and multiple-comparison procedures**. *Biometrics*, 39:787-94, 1983.

O'BRIEN, S.M.; SCOTT, L.V.; DINAN, T.G. - Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. **Hum Psychopharmacol**, v.19(6), p.397-403, 2004.

O'KANE, M.; MURPHY, E.P.; KIRBY, B. - The role of corticotropin-releasing hormone in immune-mediated cutaneous inflammatory disease. **Exp Dermatol**, v.15(3), p.143-153, 2006.

OLIVEIRA, B.A. - **A evolução da Medicina**. São Paulo, Livraria Pioneira Editora, 1981.

PICCINELLI, M.; HOMEN, F.G. - **Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia**. Geneva, WHO, 1997.

PILKINGTON, K.; KIRKWOOD, G.; RAMPES, H.; FISHER, P.; RICHARDSON, J. - Homeopathy for depression: a systematic review of the research evidence. **Homeopathy**, v. 94, p. 153-163, 2005.

PILKINGTON, K.; RAMPES, H.; RICHARDSON, J. - Complementary medicine for depression. **Expert Rev Neurother**, v. 6(11), p.1741-51 2006.

REICHE, E.M.; MORIMOTO, H.K.; NUNES, S.M. - Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. **Int Rev Psychiatry**, v.17(6), p.515-527, 2005.

REY, L. - Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride. **Physica A**, v. 323, p.67-74, 2003.

RICE F. - The genetics of depression in childhood and adolescence. **Curr Psychiatry Rep**, v.11(2), p. 167-73, 2009.

RISCH, N.; HERRELL, R; LEHNER, T.; LIANG, K.Y.,EAVES, L.;HOH, J.; GRIEM, A.; KOVACS, M.; OTT, J.;MERIKANGAS, K.R. – Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis – **JAMA**, v.301(23), p. 2462-2471, 2009.

SAPOLSKY, R.M.; PLOTSKY, P.M. - Hypercortisolism and its possible neural bases. **Biol Psychiat**, v. 27, p.937-952, 1980.

SCHMIDT, J. - History and relevance of the 6th edition of the The Organon of Medicine (1842). **British Homeopathic Journal**, v. 83, p. 42-48, 1994.

SHANG, A.; HUWILER-MÜNTENER, K.; NARTEY, L.; JÜNI, P.; DÖRIG, S.; STERNE, J.A.; PEWSNER, D.; EGGER, M. - Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. **Lancet**, v. 366(9487), p.726-32, 2005.

SILVERMAN, M.N.; PEARCE, B.D.; BIRON, C.A.; MILLER, A.H. - Immune modulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis (HPA) during viral infection. **Viral Immunol**, v. 18(1), p.41-78, 2005.

SMITH, R.S. - The macrophage theory of depression. **Med Hypotheses**, v. 35(4), p.298-306, 1991.

SPITZER, R. L.; WILLIAMS, J. B. W.; GIBBON, M.; FIRST, M. B. - **Instruction Manual for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID, 5/1/89 Revision)**, New York State Psychiatric Institute, 1989.

Sthal SM. **Depression and Bipolar Disorder: Sthal's Essential Psychopharmacology**, 3rd edition, p. 62 Cambridge University Press, 2008.

THACHIL, A.F.; MOHAN, R.; BHUGRA, D. - The evidence base of complementary and alternative therapies in depression. **J Affect Disord**, v. 97(1-3), p. 23-35, 2007.

THOMPSON, T.D.; WEISS, M. Homeopathy-what are the active ingredients? An exploratory study using the UK Medical Research Council's framework for the evaluation of complex interventions. **BMC Complement Altern Med**, v.6, p. 37, 2006.

TIMONEN, M.; JOKELAINEN, J.; HAKKO, H.; SILVENNOINEN-KASSINEN, S.; MEYER-ROCHOW, V.B.; HERVA, A.; RÄSÄNEN, P. - Atopy and depression: results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. **Mol Psychiatry**, v. 8(8), p.738-744, 2003.

TIMONEN, M.; JOKELAINEN, J.; HERVA, A.; ZITTING, P.; MEYER-ROCHOW, V.B.; RÄSÄNEN, P. - Presence of atopy in first-degree relatives as a predictor of a female proband's depression: results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort. **J Allergy Clin Immunol**, v.111(6), p.1249-1254, 2003b.

VAN DEN EEDE ,F.; VAN BROECKHOVEN, C.; CLAES, S.J. - Corticotropin-releasing factor-binding protein, stress and major depression. **Ageing Res Rev**, v.4(2), p.213-239, 2005.

VAN WIJK, R.; BOSMAN, S.; VAN WIJK, E.P. - **J Altern Complement Med**, v.12(5), p.437-443, 2006.

WINOKUR, G.; MORRISON, J. - The Iowa 500: Follow-up of 225 depressives. **Br J Psychiatry**, v. 123, p.543, 1973.

WITT, C.M.; BLUTH, M.; ALBRECHT, H.; WEISSHUHN, T.E.; BAUMGARTNER, S.; WILLICH, S.N. - **Complement Ther Med**, v.15(2), p. 128-38, 2007.

WORLD FEDERATION OF SOCIETIES OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY – Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. **World J Biol Psychiatry**, v. 8, p:67-104, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines**. Geneva: WHO, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The global burden of disease: 2004 update**. World Health Organization, 2008. Disponível em: www.who.int.

WU, P.; FULLER, C.; LIU, X.; LEE, H.C.; FAN, B.; HOVEN, C.W.; MANDELL, D.; WADE, C.; KRONENBERG, F. - Use of complementary and alternative medicine among women with depression: results of a national survey. **Psychiatr Serv**, **58(3)**, p. 349-56, 2007.

YIRMIYA, R.; POLLAK Y; MORAG M; REICHENBERG; BARAK O; AVITSUR R; SHAVIT Y; OVADIA H; WEIDENFELD J. MORAG A; NEWMAN ME; POLLMÄCHER T. Illness, Cytokines and Depression. **Ann N Y Acad Sci.**; **917**, p.478-487, 2000.

ZIMMERMAN, M.; POSTERNAK, M.A.; RUGGERO, C.J. Impact of study design on the results of continuation studies of antidepressants. **J Clin Psychopharmacol**, **27(2)**, p.177-181, 2007.



8. Anexos

8. Anexos

8.1 Artigo 1: Relato de série de Casos

Revista
de **Psiquiatria
Clínica**

Relato de Caso

Tratamento homeopático da depressão: relato de série de casos

Homeopathic treatment of depression: series of case report

*Ubiratan Cardinalli Adler¹, Nielce Maria de Paiva², Amarilys de Toledo César³,
Maristela Schiabel Adler⁴, Adriana Molina⁵, Helena Maria Calil⁶*

¹ Médico homeopata, mestre em Ciências, doutorando do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM).

² Médica homeopata, assistente de Pesquisa Clínica – Pós-graduação em Homeopatia da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ).

³ Farmacêutica homeopata, doutora em Saúde Pública, professora de Pós-graduação em Homeopatia da FMJ.

⁴ Médica homeopata, mestre em Ciências, professora da Pós-graduação em Homeopatia da FMJ.

⁵ Farmacêutica homeopata, mestre em Ciências, professora da Pós-graduação em Homeopatia da FMJ.

⁶ Médica psiquiatra, chefe da disciplina de Psicofarmacologia do Departamento de Psicobiologia da Unifesp/EPM.

Recebido: 28/05/2007 – Aceito: 20/07/2007

Endereço para correspondência: Helena Maria Calil.

Rua Napoleão de Barros, 925, Vila Clementino – 04024-002 – São Paulo, SP. E-mail: hmcailil@psicobio.epm.br

Resumo

Contexto: Não há estudos metodologicamente adequados sobre a eficácia da homeopatia na depressão. Relatos de casos clínicos são os primeiros degraus da evidência clínica, a caminho de estudos controlados. **Objetivos:** Relatar resultados preliminares do tratamento homeopático de pacientes com depressão no SUS de Jundiaí. **Métodos:** Revisão dos prontuários dos casos novos, atendidos entre março e dezembro de 2006. O diagnóstico foi confirmado por entrevista estruturada. Os pacientes receberam homeopatia individualizada e a evolução foi avaliada pela escala de Montgomery & Åsberg (MADRS). **Resultados:** Foram tratados 15 casos e observou-se resposta terapêutica (redução maior que 50% dos escores de depressão) em 14 pacientes (93%), após uma média de sete semanas de tratamento; um paciente apresentou piora clínica e foi encaminhado ao tratamento convencional. O escore médio (\pm dp) na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg diminuiu de 24,9 (\pm 5,8) a 9,7 (\pm 8,2, $p < ,0001$) na segunda avaliação, resultados mantidos no decorrer da terceira e quarta consultas. **Conclusões:** Os resultados sugerem que a homeopatia pode ser uma alternativa terapêutica no tratamento da depressão, mas estudos randomizados e controlados são necessários para se testar a eficácia e segurança do tratamento homeopático dos transtornos depressivos.

Adler U.C. et al. / Rev. Psiq. Clin 35 (2); 74-78, 2008

Palavras-chave: Homeopatia, depressão, SUS, relato de série de casos.

Abstract

Background: Evidence for the efficacy of homeopathy for depression is limited due to lack of clinical trials of high quality. Case reports are the first steps of clinical evidence, towards controlled trials. **Objectives:** To report preliminary results of homeopathic treatment of depression in Jundiaí's public health system, Sao Paulo. **Methods:** Review of the medical records of new patients, treated between March and December 2006. Their diagnosis was confirmed by a semi-structured interview. Patients received individualized homeopathy and their response was measured by the Montgomery & Åsberg depression scale (MADRS). **Results:** Fifteen patients were treated and response (more than 50% decrease of MADRS scores) was observed in 14 patients (93%), after an average of seven weeks of treatment; one patient had clinical worsening and was referred to conventional antidepressant therapy. The MADRS mean scores (\pm dp) decreased from 24.9 (\pm 5.8) to 9.7 (\pm 8.2, $p < .0001$) in the 2nd evaluation, and these results significance were sustained through the 3rd and 4th assessments. **Discussion:** these results suggest that homeopathy may be an alternative therapeutics for depression, but randomized and controlled studies are needed to test the efficacy and safety of the homeopathic treatment of the depressive disorders.

Adler U.C. et al. / Rev. Psiq. Clín 35 (2); 74-78, 2008

Key-words: Homeopathy, depression, public health system, series of case reports.

Introdução

O tratamento convencional da depressão com antidepressivos apresenta resposta terapêutica, ou seja, redução maior que 50% do escore basal¹ em torno de 50% a 60% dos pacientes tratados². Os antidepressivos não impedem altos índices de recorrência da doença^{3,4}, produzem efeitos adversos frequentes e clinicamente relevantes⁵, sendo até evitados por pacientes mais idosos após uma experiência negativa com seu uso⁶.

A depressão é um dos principais motivos para o uso de terapias alternativas e complementares nos Estados Unidos⁷ e o tratamento homeopático é uma das alternativas terapêuticas procuradas por esses pacientes.

A Homeopatia é uma terapêutica desenvolvida pelo médico alemão Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755-1843), reconhecida como especialidade médica no Brasil desde 1980, reconhecimento reafirmado em 2002, por meio da Resolução CFM no 1634/2002.

A recém-publicada Portaria no 971 do Ministério da Saúde (DOU, Seção 1, nº 84, 04/05/2006, p. 20) aprovou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), estabelecendo diretrizes para a incorporação da Homeopatia ao SUS e para avaliação da atenção homeopática em parceria com instituições formadoras, universidades, faculdades e outros órgãos dos governos federal, estaduais e municipais.

Antecipando-se à Portaria 971, em agosto de 2003 a Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo, inaugurou o único curso de Especialização em Homeopatia no país oferecido por uma Faculdade de Medicina e aprovado pelo Conselho Estadual de Educação (<http://www.fmj.br>).

A partir de fevereiro de 2004, o ambulatório-escola de Homeopatia passou a funcionar como um serviço de atenção secundária à saúde, recebendo encaminhamentos da rede básica, direcionados para a primeira especialidade ou projetos de pesquisa dos preceptores, como é o caso do ambulatório de homeopatia e transtornos depressivos.

Se ainda não existem evidências científicas favoráveis ao uso da Homeopatia na depressão, também não as há em contrário, pois os poucos estudos clínicos existentes não são metodologicamente adequados⁸.

Assim apresentamos a seguir uma série de casos clínicos de depressão tratados exclusivamente com Homeopatia no Ambulatório de Homeopatia e Transtornos Depressivos no SUS de Jundiaí.

Metodologia

Foram revisados os prontuários dos pacientes que tiveram sua primeira consulta entre março e dezembro de 2006.

Pacientes encaminhados ao ambulatório de Homeopatia e transtornos depressivos pelo sistema de referência e contra-referência do SUS de Jundiaí passaram por uma pré-consulta, na qual foram submetidos a uma entrevista clínica estruturada para o diagnóstico da depressão, segundo os critérios do DSM-IV (SCID⁹).

Aqueles que preencheram os critérios diagnósticos de um episódio depressivo foram esclarecidos sobre a falta de evidências científicas da efetividade da Homeopatia no tratamento da depressão e, após terem assinado um termo de consentimento livre e esclarecido, foram agendados para o início do tratamento homeopático, no primeiro horário disponível. Antidepressivos eventualmente em uso foram descontinuados de forma gradual até a

ocasião da primeira consulta homeopática.

Nos casos relatados, as consultas ocorreram aproximadamente a cada sete semanas e foram precedidas por uma avaliação do escore de depressão por meio da aplicação da escala de Montgomery & Åsberg (MADRS).

A escala MADRS foi escolhida por sua maior sensibilidade às mudanças na sintomatologia depressiva^{10,11}. Nessa escala, escores menores ou iguais a 10 caracterizam a remissão do episódio depressivo¹.

Cada paciente recebeu um medicamento individualizado para o seu caso de doença, preparado e administrado de acordo com a metodologia hahnemanniana¹².

Utilizou-se a análise unidirecional de variância de medidas repetidas com última observação levada à diante (LOCF) para comparação das avaliações em quatro períodos. Quando se identificaram diferenças significativas, aplicou-se uma análise post hoc, usando-se o teste de Bonferroni para comparações múltiplas¹³. Valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos.

Este relato de casos clínicos foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da FMJ.

Resultados

Nos sete meses entre março e outubro de 2006, foram atendidos 15 casos novos, dos quais apenas um do sexo masculino. A idade variou de 23 a 70 anos, com média de 43,1 anos, e a escolaridade, do 1º grau incompleto até o mestrado. A tabela 1 resume as características sociodemográficas dos pacientes atendidos.

A tabela 2 resume as comorbidades apresentadas pelos casos relatados e a respectiva medicação convencional (quando em uso).

O tempo transcorrido entre a primeira consulta e o primeiro retorno foi, em média, sete semanas (4 a 22 semanas). Os 15 pacientes compareceram ao primeiro retorno, dos quais 12 foram reavaliados em relação ao escore de depressão. Treze pacientes compareceram ao segundo retorno, que ocorreu, em média, 7,5 semanas (4 a 14) depois do primeiro, sendo todos avaliados em relação ao escore MADRS. Apenas cinco pacientes já compareceram a um terceiro retorno.

Dos 15 casos relatados, 14 (93%) apresentaram resposta terapêutica, e destes 13 (87%) evoluíram com remissão do episódio depressivo. Um paciente referiu piora da ideação suicida na quarta semana, sendo medicado com fluoxetina e encaminhado ao ambulatório de saúde mental, onde voltou a fazer tratamento convencional, com melhora do quadro depressivo.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica dos pacientes novos atendidos no Ambulatório de Homeopatia e Transtornos Depressivos entre março e setembro de 2006, em Jundiaí, SP

	Sexo	Idade	Estado civil	Natural de	Filhos	Religião	Grau de escolaridade	Ocupação
1	F	70	Divorciada	Jundiaí, SP	2	Católica	2 ^º	Aposentada
2	F	23	Solteira	Ipirá, BA	0	Evangélica	1 ^º	Ajudante geral
3	F	34	Viúva	Jundiaí, SP	1	Católica	2 ^º	Faxineira
4	f	45	Casada	São Paulo, SP	2	Nenhuma	1 ^º	Do lar
5	F	46	Casada	São Paulo, SP	2	Evangélica	1 ^º	Do lar
6	F	41	Solteira	Jundiaí, SP	2	Nenhuma	2 ^º	Aux. adm.
7	F	66	Viúva	Borda da Mata, MG	3	Católica	1 ^º	Do lar
8	F	44	Casada	Rio das Pedras, SP	3	Espírita	1 ^º	Doméstica
9	F	29	Casada	Bahia	0	Católica	2 ^º	Faxineira
10	F	28	Solteira	Jundiaí, SP	0	Nenhuma	3 ^º	Mestranda
11	F	28	Casada	Jundiaí, SP	3	Nenhuma	1 ^º	Balconista
12	M	34	Casado	Jundiaí, SP	1	Católica	2 ^º	Guarda-civil
13	F	54	Divorciada	Jundiaí, SP	7	Católica	2 ^º	Do lar
14	F	55	Viúva	Turiúba, SP	2	Testemunha de Jeová	1 ^º	Aposentada
15	F	49	Casada	Jundiaí, SP	2	Católica	2 ^º	Cabeleireira

Tabela 2. Comorbidades e respectivo tratamento convencional

Nº	Comorbidade	Tratamento
1	Hipotireoidismo, HAS, DM II, obesidade	Puran, glibenclamida, metformina
2	—	—
3	—	—
4	Alopecia areata	—
5	Hipotireoidismo, HAS, obesidade	Puran, HCTZ, captopril, propranolol, metildopa
6	HIV+	—
7	DM II	Insulina NPH
8	----	—
9	Transtorno de pânico	—
10	—	—
11	—	—
12	HAS, obesidade, artrose	Captopril, glicosamina
13	—	—
14	Trombocitopenia	—
15	—	—

A tabela 3 traz a duração da depressão e do episódio depressivo, os escores de depressão MADRS pré-tratamento (basal) e no primeiro e segundo retornos, bem como o medicamento homeopático utilizado no tratamento de cada paciente.

O escore MADRS apresentou redução da média basal de 24,87 (\pm 5,81) para 9,73 (\pm 8,16) no primeiro retorno ($p < 0,0001$). A tabela 4 apresenta a média dos escores MADRS em cada tempo de avaliação, considerando-se a última observação levada adiante (LOCF).

A figura 1 ilustra a evolução da média dos escores de depressão (LOCF) no decorrer do tratamento homeopático.

Durante o período de tratamento relatado, alguns casos também apresentaram modificações importantes nas comorbidades. Os pacientes no 1 e no 5 emagreceram 15 e 8 kg, respectivamente. A paciente de no 9 apresentou remissão das crises de pânico e a paciente de no 4 apresentou rebrotamento capilar na área de alopecia.

Tabela 3. Tempo de início da depressão e do episódio depressivo, escores de depressão (escala MADRS) pré-tratamento e no primeiro e segundo retornos e medicamento homeopático utilizado no tratamento de casos novos de depressão em 2006

Nº	Início		MADRS				Medicamento homeopático
	Doença (anos)	Episódio (meses)	0 basal	1 1º retorno	2 2º retorno	3 3º retorno	
1	15	4	37	3	1	*	<i>Natrum carbonicum</i>
2	0	6	32	4	4	***	<i>Silicea terra</i>
3	3	5	28	2	*	*	<i>Natrum carbonicum</i>
4	1	12	20	*	5	4	<i>Phosphorus</i>
5	16	7	32	10	15	8	<i>Sepia succus</i>
6	3	36	24	7	8	7	<i>Baryta carbonica</i>
7	21	60	19	1	*	*	<i>Sulphur</i>
8	8	24	26	3	3	0	<i>Silicea terra</i>
9	3	12	16	*	4	*	<i>Aurum foliatum</i>
10	0	6	18	5	1	0	<i>Arsenicum album</i>
11	1	12	27	25	3	*	<i>Aurum foliatum</i>
12	2	2	34	22	**	**	<i>Sepia succus</i>
13	2	18	30	6	11	*	<i>Sepia succus</i>
14	22	1	22	4	8	*	<i>Kali carbonicum</i>
15	2	24	18	*	3	*	<i>Nitri acidum</i>

* Escala MADRS não aplicada; ** tratamento suspenso; *** parou o tratamento.

Tabela 4. Escores MADRS (LOCF) e respectivas médias, registrados nas avaliações realizadas na primeira consulta (basal), primeiro, segundo e terceiro retornos

Nº	Basal MADRS 0	1º retorno MADRS 1	2º retorno MADRS 2	3º retorno MADRS 3
1	27	3	1	1
2	32	4	4	4
3	28	2	2	2
4	20	20	5	4
5	32	10	15	8
6	24	7	8	7
7	19	1	8	8
8	26	3	3	0
9	16	16	4	4
10	18	5	1	0
11	27	25	3	3
12	34	22	22	22
13	30	6	11	11
14	22	4	8	8
15	18	18	3	3
Média	24,87	9,73*	6,53	5,67
± dp	5,81	8,16	5,81	5,58

Evolução das médias de escores (utilizando LOCF)

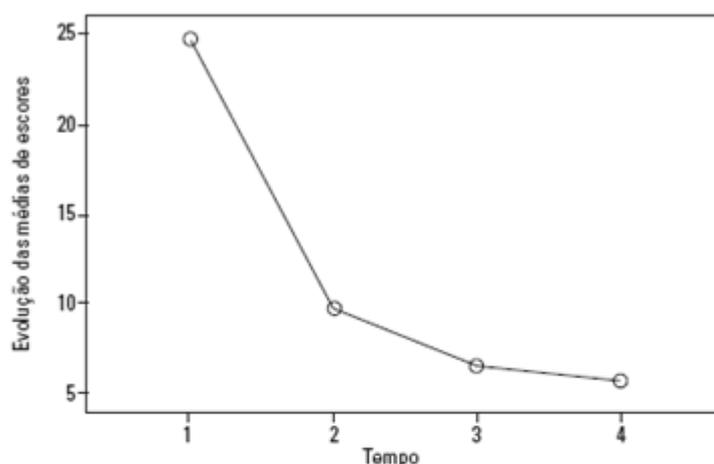


Figura 1. Evolução das médias de escores MADRS durante o tratamento (tempo 1 = basal; tempo 2 = 1º retorno; tempo 3 = 2º retorno; tempo 4 = 3º retorno) usando-se a última observação levada à diante (LOCF).

Discussão

Séries de casos clínicos estão no penúltimo degrau dos níveis de evidência científica, ficando acima apenas da opinião de especialistas. No ápice da escala estão os estudos randomizados e controlados e suas respectivas revisões sistemáticas¹⁴.

Uma revisão sistemática recente⁸ encontrou apenas dois estudos randomizados sobre o tratamento homeopático da depressão como principal diagnóstico. Em ambos foram identificados problemas metodológicos, como a não-descrição da randomização e número insuficiente de pacientes recrutados, impedindo quaisquer conclusões sobre a eficácia do tratamento.

Entre as causas apontadas para a escassez de publicações de qualidade que avaliem o tratamento homeopático da depressão, incluem-se:

- Dificuldade em se desenvolver redes de tratamento homeopático que permitam estudos com um grande número de pacientes.
- Falta de uma massa crítica de pesquisadores em homeopatia.
- Ausência de financiamento adequado para apoiar estudos de boa qualidade, em um ou múltiplos centros.
- Desafios próprios à metodologia homeopática dentro da pesquisa em medicinas alternativas e complementares (CAM), como a individualização do medicamento¹⁵.

A melhora observada nos casos relatados pode ser resultado da remissão espontânea do episódio depressivo, ou mesmo do efeito placebo, responsável, em média, por 30% de resposta terapêutica em pacientes com depressão¹⁶. Para avaliar a eficácia do tratamento homeopático, propusemos um estudo randomizado, controlado e duplo-cego, comparando o uso da homeopatia com placebo no tratamento da depressão, mas este não foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (parecer CONEP no 316/2005). O braço placebo não foi aceito, tendo a CONEP sugerido a realização de um grupo-controle ativo, tratado com um antidepressivo consagrado.

Apesar dos questionamentos que possam ser feitos acerca da validade de estudos sobre novas medicações contra depressão que não incluam um grupo placebo¹⁶, readequamos nosso projeto para comparar o tratamento homeopático a um controle ativo (estudo em andamento), pois entendemos ser necessária a avaliação científica e imparcial da Homeopatia oferecida no SUS, conforme preconizam as diretrizes do Ministério da Saúde.

Agradecimento

À Farmácia HN-Cristiano, de São Paulo, pela doação dos medicamentos homeopáticos.

Referências

1. Keller MB. Past, present and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA*. 2003;289(23):3152-60.
2. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(1):32-6.
3. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, *et al*. Recurrence after recovery of major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1000-6.
4. Solomon DA, Leon AC, Mueller TI, Coryell W, Teres JJ, Posternak MA, *et al*. Tachyphylaxis in unipolar major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(3):283-90.
5. Deitos F, Copette FR, Pasqualotto AC, Segat FM, Santos RP, Guillande S. Antidepressivos e seus efeitos colaterais, quais são e como reconhecê-los. *Rev Bras Clín Ter*. 1999;25(2):63-70.
6. Givens JL, Datto CJ, Ruckdeschel K, Knott K, Zubritsky C, Oslin DW, *et al*. Older patients' aversion to antidepressants. A qualitative study. *J Gen Intern Med*. 2006; 21(2):146-51.
7. Ernst E, Rand JJ, Stevinson C. Complementary therapies for depression: an overview. *Arch Gen Psychiatry*; 1998;55(11):1026-32.
8. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Fisher P, Richardson J. Homeopathy for depression: a systematic review of the research evidence. *Homeopathy*. 2005;94:153-63.
9. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Biometrics Research Department New York State Psychiatric Institute. Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV. Transtornos do eixo I. Tradução para o Português: Del Ben CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS.
10. Mulder RT, Joyce PR, Frampton C. Relationships among measures of treatment outcome in depressed patients. *J Affect Disord*. 2003;76(1-3):127-35.
11. Dratcu L, Ribeiro LC, Calil HM. Depression assessment in Brazil – The first application of the Montgomery-Asberg depression rating scale. *British Journal of Psychiatry*; 1987;150:797-800.
12. Adler UC, Cesar AT, Adler MS, Alves A, Garozzo EN, Galhardi WMP, *et al*. LM or Q-potencies: retrospection of its use during 15 years in Brazil. *Homeopathic Links*. 2005;2(18):87-91.
13. O'Brien PC. The appropriateness of analysis of variance and multiple-comparison procedures. *Biometrics*; 1983;39:787-94.
14. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach. London: Churchill Livingstone; 1997.
15. Bell IR. Depression research in homeopathy: hopeless or hopeful? *Homeopathy*; 2005;94:141-4.
16. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*. 2002;287(14):1840-7.

Voltar

revpsiq@usp.br

Órgão Oficial do Departamento e Instituto de Psiquiatria
Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo



8.2 Artigo 2: Estudo de não-inferioridade

Homeopathic individualized Q-potencies versus fluoxetine for moderate to severe depression: double-blind, randomized non-inferiority trial.

Adler UC, Paiva NMP, Cesar AT, Adler MS, Molina A, Padula AE, Calil HM

Authors

Adler UC

Ubiratan Cardinalli Adler, MD, MSc Master (Immunology), Graduate student (Department of Psychobiology – Universidade Federal de São Paulo)
Coordinator of the Homeopathy graduation Program – Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo/Brazil
ubiadler@uol.com.br

Paiva NMP

Nielce Maria de Paiva, MD – Homeopathy graduation Program -Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo/Brazil.

Cesar AT

Amarilys de Toledo César, RPh, MSc, PhD, - Homeopathy graduation Program - Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo/Brazil

Adler MS

Maristela Schiabel Adler, MD, MSc - Homeopathy graduation Program - Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo/Brazil

Molina A

Adriana Molina, RPh, MSc – Homeopathy graduation Program - Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo/Brazil

Padula AE

Ana Elisa Padula, DDS, - Homeopathy graduation Program - Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo/Brazil

Calil HM, **corresponding author**

Prof. Dr. Helena Maria Calil, MD, PhD.
Department of Psychobiology, Universidade Federal de São Paulo.
hmcalil@psicobio.epm.br
Phone: 5511 2149 0155, Fax: 5511 55725092.
R. Napoleão de Barros, 925. São Paulo, SP 04024-002 - Brazil

Abstract

Background: Homeopathy is a Complementary and Integrative Medicine used in depression. **Aims:** this study investigated the non-inferiority and tolerability of individualized homeopathic medicines (Q-potencies) in acute depression, using fluoxetine as active control. **Methods:** Ninety-one outpatients with moderate to severe depression were assigned to receive an individualized homeopathic medicine or fluoxetine 20 mg/day (up to 40 mg/day) in a prospective, randomized, double-blind double-dummy 8 week, single-center trial. Primary efficacy measure was the analysis of the mean change in the MADRS depression scores, using a non-inferiority test with margin of 1.45. Secondary efficacy outcomes were response and remission rates. Tolerability was assessed with the side effect rating scale of the Scandinavian Society of Psychopharmacology. **Results:** Mean MADRS scores differences were not significant at the 4th ($p=0.654$) and 8th weeks ($p=0.965$) of treatment. Non-inferiority of homeopathy was indicated because the upper limit of the confidence interval for mean difference in MADRS change was less than the non-inferiority margin: mean differences (homeopathy – fluoxetine) were -3.04 (95% CI = $-6.95; 0.86$) and -2.4 (95% CI = $-6.05; 0.77$) at weeks 4th and 8th, respectively. There were no significant differences between the percentages of response or remission rates in both groups. Tolerability: there were no significant differences between the side effects rates, although a higher percentage of patients treated with fluoxetine reported adverse side effects and there was a trend toward greater treatment interruption for adverse effects in the fluoxetine group. **Conclusions:** This study illustrates the feasibility of randomized controlled double-blind trials of homeopathy in depression and indicates the non-inferiority of individualized homeopathic Q-potencies as compared to fluoxetine in acute treatment of outpatients with moderate to severe depression.

Key words

Homeopathy, fluoxetine, depression, drug therapy, Q potencies, randomized controlled trial, remission, response, Integrative and Alternative Medicine, non-inferiority.

Introduction

Depression was the most prevalent (19.2%) of the chronic diseases assessed by the Brazilian World Health Survey in 2003[1], including asthma, arthritis, angina and diabetes.

There still remain flaws in the treatment of depression with antidepressants, in terms of efficacy, adverse effects, noncompliance to treatment and delayed onset of their therapeutic response [2] [3] [4] [5]. Regarding efficacy, response has been defined as a decrease of 50% or more from baseline score in a rating scale, such as the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) or the **Montgomery & Åsberg depression rating scale (MADRS)**, whereas depression scores $\text{HAM-D} \leq 7$ and $\text{MADRS} \leq 10$ are often used to characterize remission [6]. Unmet needs of the conventional treatment may contribute to the patients' search for alternatives: depression is one of the leading causes for use of Complementary and Integrative Medicine (CIM) in the US[7], although any type of CIM has not yet conclusively had its efficacy demonstrated over placebo in that disease [8].

Homeopathy is an Integrative Medicine, also used in depression [9] and recognized as a medical specialty in Brazil. The classical homeopathy treatment is customized to the patient. The homeopathic medicine is individually selected according to the similitude to the patient's signs and symptoms, aiming at desensitizing the organism to the physical and mental alterations induced by disease. Minimal doses used in homeopathy are obtained by dynamization, the process developed by Hahnemann to prepare medicines through sequential agitated dilutions, in relatively small volumes [10]. Hahnemann's dynamization gained support of Physics: thermoluminescence emitted by "ultra-high dilutions" (dynamizations) of lithium chloride and sodium chloride was specific of the salts initially dissolved, despite their dilution beyond the Avogadro number [11].

With homeopathic dynamized medicines given in such “uncommonly small doses”, Hahnemann aimed at achieving “a rapid, gentle and permanent restoration of the health”, which seemed to him easier to achieve with his last dynamization method known as fifty-millesimal, or Q (Quinquagintamillesimal) potencies, once the medicine is diluted approximately 50,000 times at each step (potency) of the dynamizing process [10]. Hahnemann’s instructions for the use and preparation of these potencies were part of a posthumous publication (the 6th edition of the Organon), unknown by the homeopathic community until the last decades [12] [13].

There is no controlled study of the homeopathic use of Q-potencies in depressive disorders and the overall evidence for the efficacy of homeopathy in depression has been limited due to lack of clinical trials of high quality [14] [15]. Nevertheless, Q-potencies have been recently tested in randomized, controlled studies showing therapeutic effects in fibromyalgia and attention deficit hyperactivity disorder as compared to placebo [16] [17]. We have reported a series of cases of depression treated with individualized Q-potencies, stressing the need of **controlled studies** [18]. The present study was a further step, aiming at investigating the non-inferiority and tolerability of individualized homeopathic Q-potencies in adults with acute depression, as compared to fluoxetine, in a prospective, randomized, double-blind double-dummy, parallel, trial.

Methods

Patients

Patients referred to the outpatient clinic of Homeopathy and Depression of Jundiaí Medical School (Faculdade de Medicina de Jundiaí - São Paulo - Brazil), who met DSM-IV criteria for depression (single or recurrent episode) following a Structured Clinical Interview - SCID^[19] were included in the study. Capacity and willingness to give informed consent and to comply with study procedures were also required.

Exclusion criteria were:

- psychosis,
- mania, hypomania, or any other Axis I disorder except panic disorder,
- personality disorders,
- history of seizures,
- history of alcohol or drug abuse 1 year prior to the screening,
- antidepressant use up to 30 days before screening,
- pregnancy or lactation,
- age less than 18 years old,
- MADRS score < 15,
- recent suicide planning or attempts, although these are symptoms of depression, they are also standard exclusion criteria in depression clinical studies, including CAM trials in depression [20].

The 91 patients were consecutively recruited between February/06 and September/08.

Ethics

A written informed consent was obtained from each participant. The study was approved by the Ethic Committees at FMJ and UNIFESP.

Study design, blinding and randomization

The study was a prospective, randomized, double-blind, double-dummy trial, with fluoxetine as active control. The double-dummy methodology was used once it was not possible to make the homeopathic medication (hydroalcoholic solutions of the medicinal globules) and the fluoxetine capsules to look the same, so we created a placebo for each medicine.

Following inclusion, patients went through a homeopathic anamnesis with the principal investigator (PI: Adler UC) and received a prescription of the individualized homeopathic medicine and fluoxetine. The research pharmacist randomly delivered homeopathy and placebo or fluoxetine and placebo, according to a randomized assignment sequence to either homeopathy or fluoxetine group, generated by www.randomizer.org and with the code, 1 or 2, chosen by the study's senior author (Calil HM).

The randomization sequence (one set of 100 non-unique numbers, ranging from 1 to 2, unsorted) was recorded and sent to the research pharmacist at the start of the study. Only the senior author and the pharmacist had access to the code of the randomized sequence during the study. After each patient completed the 8-week trial (or in emergency interventions – clinical worsening, disturbing adverse effects) the pharmacist informed the PI if the individual patient was taking homeopathy or fluoxetine (and the matched placebo) without disclosing the code.

Study medications

Subjects at baseline received one of the following medications:

- one drop of the prescribed Q-potency, three times a week (on Mondays, Wednesdays and Fridays), in the morning, before breakfast or
- one hard white gelatine capsule containing 20 mg fluoxetine-hydrochloride daily, in the morning, after breakfast.

plus their matching placebos. A double-dummy technique with matching placebos for each active treatment was applied, thus both placebos seemed identical to their corresponding verum formulations.

Homeopathic Q-potencies were provided by HN-Cristiano Pharmacy, Pinheiros, São Paulo, under the responsibility of a pharmacist (Cesar, AT). They were supplied in 30 ml bottles, with one globule of the indicated Q potency dissolved in 20 ml of a 30% alcohol-distilled water solvent. Patients began the study on Q2 potency and moved on to higher potencies in order: Q3, Q4..., according to medical indications. Placebo bottles were filled with the same amount of 30% alcohol.

Capsules of fluoxetine were provided by the High Cost Pharmacy of Jundiaí's public health system, under the responsibility of a pharmacist (Luciana Teixeira Lencioni Lovate). As the capsules available at the local public health system came in yellow-green color, they were re-encapsulated in white color by another pharmacist (Regina Oliveira), at Pharmaessência Pharmacy, Campinas, SP, to match placebo white capsules containing celluloses, kaolin and talcum powder.

Both treatments were conducted as if the participants were receiving active treatment. In case of no response after 4 weeks of treatment, the patient blindly received:

40 mg of fluoxetine daily (20 mg b.i.d.) or 2 placebo capsules and a changed homeopathic prescription, or placebo solution. The homeopath was allowed to change remedy, potency or posology prescriptions.

The homeopath has a medical degree and 20 years of experience with the methodology described by Hahnemann in 6th edition of the Organon[29] .

Measures

Improvement was measured by the **Montgomery & Åsberg depression rating scale (MADRS), applied by a collaborator blind to treatment groups or outcomes.** The MADRS scale has been chosen because it has been validated in Brazil and based on evidence that this instrument most accurately reflects treatment induced change [21] [22] [23].

The primary efficacy measure was mean change in the MADRS scores from baseline to the weeks 4th and 8th of treatment, whereas the secondary efficacy outcomes were response and remission rates at the same intervals.

Tolerability was assessed with the side effect rating scale of the Scandinavian Society of Psychopharmacology [24], **applied by a collaborator blind to treatment groups or outcomes.**

Statistics

The demographic characteristics and duration of illness were compared with Student's t-test for independent samples. Fisher's exact test was used for comparison of marital status and analysis of drop-outs between the two groups.

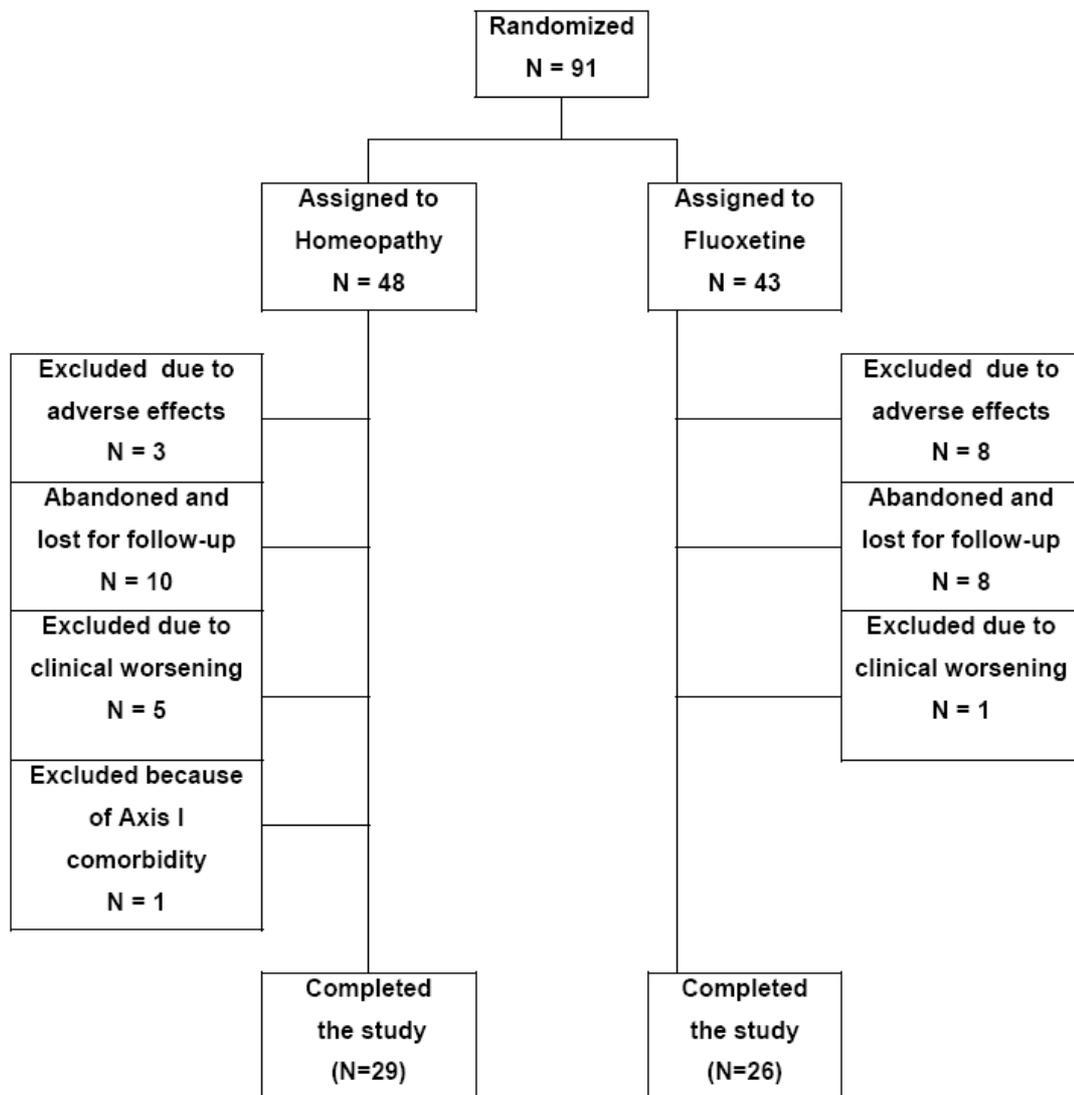
A prefixed margin of non-inferiority (Δ) of 1.45 was specified, according to recommendation that Δ "should be between one-third and one-half of the advantage of the active comparator over placebo and correspond with minimum difference that would be considered clinically important [25]. The margin of non-inferiority was assumed based on the mean MADRS-score changes of the placebo arm, from a multicenter placebo-controlled clinical study of moderate to severe depression [26]. The non-inferiority analysis included all 91 randomized patients, using a "full analysis set" [27], i.e., with all observed MADRS scores, but without filling in the missing data. Non-inferiority of homeopathic individualized medicines over fluoxetine was accepted in a 0.025 level test, if the upper limit of the 95% CI around the difference of the primary efficacy measures was situated below the limit of non-inferiority.

Analysis of the MADRS scores follow-up was made with repeated measures analysis of variance (ANOVA), with time as within factor and condition as between factor, and Bonferroni's multiple comparisons method. Response and remission rates were analyzed with nonparametric analysis for longitudinal data. Sample size was not calculated because this trial was a sequence of a pilot study, with a smaller sample (n=59), but already sufficient to suggest the non-inferiority of homeopathy to fluoxetine.

Results

This sample consisted of patients with moderate to severe depression, because their mean MADRS depression scores were close to the 31 score cut-off for moderate and severe depression [28]. Initially 284 subjects were screened, 105 of them met the inclusion criteria, 14 out of them did not attend the first appointment, 91 were randomized and 55 completed the 8 week-trial. A detailed flow chart of subject progress through the study is shown in Figure 1.

Figure 1: Diagram flow of subjects throughout the study.



There were no significant differences between the proportions of excluded and lost for follow up patients in the two groups ($p = 0.99$), though there was a trend toward greater treatment interruption for adverse effects in the fluoxetine group, as can be seen in Table 1.

Table 1: Excluded or lost for follow up patients.

<i>Discontinuance reasons:</i>	homeopathy n (%)	fluoxetine n (%)	<i>p</i>	Test
Adverse effects	3 (6,3%)	8 (18,6%)	0,071	Chi-Square test
Lost for follow up	10 (20,8%)	8 (18,6%)	0,79	Chi-Square test
Worsening	5 (10,4%)	1 (2,3%)	0,207	Fisher's exact test
Comorbidity	1 (2,1%)*	0	1,00	Fisher's exact test

Bulimia Nervosa*

Almost all patients enrolled in the study were female: 89/91 (98%). One male patient was randomly assigned to each group. There was no significant difference in the marital status (married, single, widow, divorced) between the two groups ($p=0.86$). Other baseline characteristics were also similar in the fluoxetine and homeopathy groups, as shown in Table 2.

Table 2: Baseline demographic and clinical characteristics

<i>Baseline parameters</i>	<i>Fluoxetine</i> <i>N = 43</i>		<i>Homeopathy</i> <i>N = 48</i>		<i>p values</i>
	Mean	± SD	Mean	± SD	
Age (years)	41.9	12.3	44.3	11.8	0.345
Offspring (# children)	1.9	1.4	2.2	1.3	0.229
School background (years)	8.0	4.2	7.4	3.6	0.471
Duration of illness (years)	4,8	7.4	4.6	7.8	0.883
MADRS scores	28.1	6.9	27.2	6.2	0.988

Twenty medicines were used to treat the 48 patients randomized to homeopathy: *Alumina*, *Anacardium orientale*, *Arsenicum album*, *Aurum foliatum*, *Baryta carbonica*, *Calcarea carbonica*, *Carbo animalis*, *Causticum*, *Graphites*, *Hepar sulphuris calcareum*, *Kali carbonicum*, *Lycopodium clavatum*, *Natrum carbonicum*, *Natrum muriaticum*, *Mezereum*, *Phosphorus*, *Sepia succus*, *Silicea terra*, *Sulphur* and *Zincum*. These medicines were selected according to Hahnemann's instructions, i.e, matching the characteristic symptoms (the stronger, well-marked, and peculiar symptoms) of each case to very similar symptoms described by healthy volunteers in homeopathic drug trials [29].

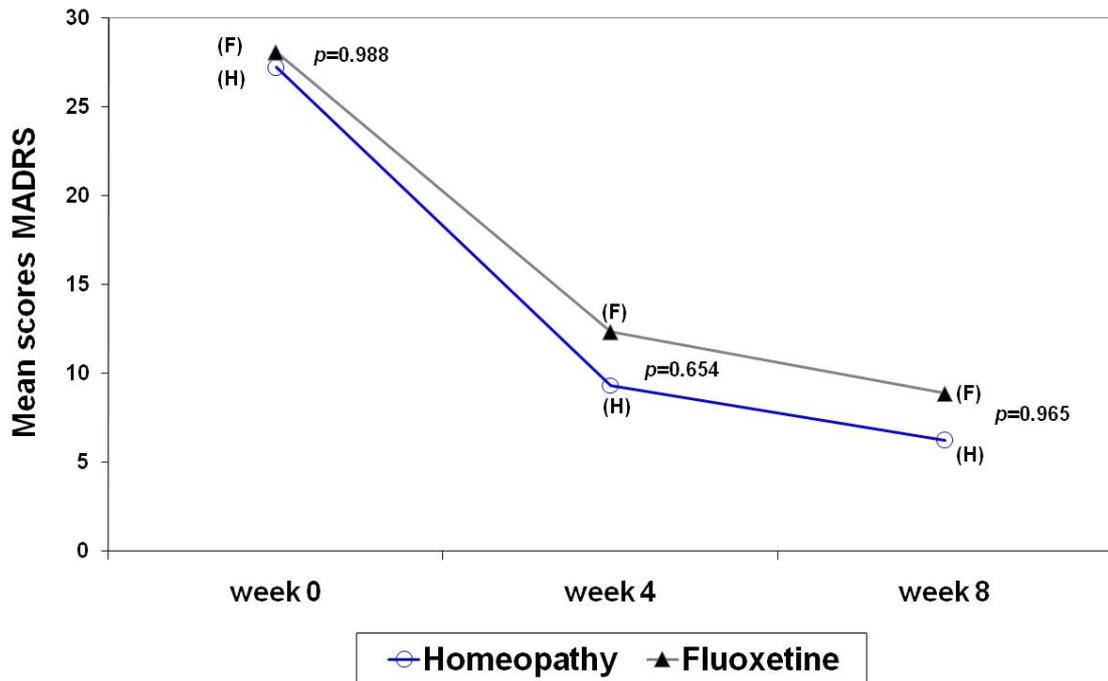
Regarding concomitant psychoactive medications, in the fluoxetine group three patients were taking clonazepam (1 – 2.5 mg) and two were on diazepam (5 – 10 mg). In the homeopathy group one patient was using clonazepam and another one was on diazepam at the beginning of the study (same dosage range). No patient referred to this study was on psychotherapy.

Primary efficacy analysis

Repeated measures analysis of variance (ANOVA) were used with time as within factor and treatment condition as between factor. The results showed significant differences for time (within factor, $p < 0.001$), but not for treatment group (between factor, $p = 0.105$) nor interaction ($p = 0.749$).

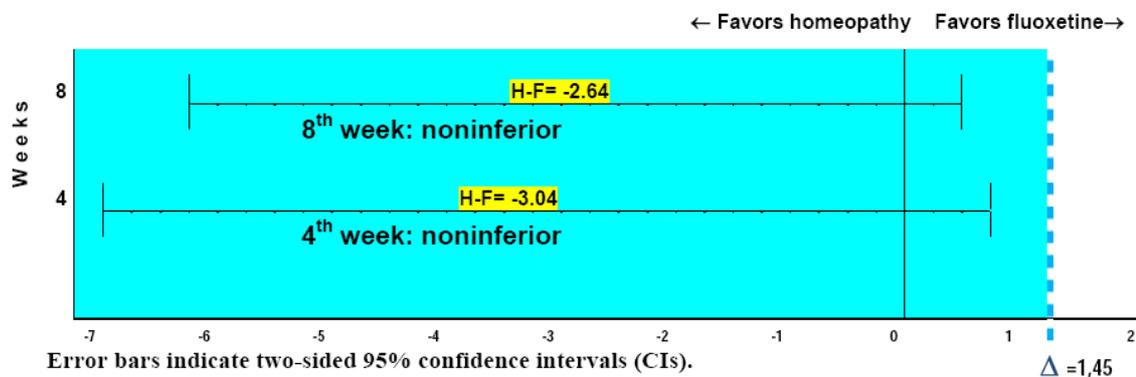
Both treatment groups started with similar depression mean scores: Fluoxetine 28.09 ± 6.88 ($n = 43$), Homeopathy 27.21 ± 6.22 ($n = 48$; $p=0.988$) and improved during the 8 weeks of double-blind treatment. The statistical analysis showed that the differences between the MADRS scores in the two groups were not significant (as shown in Figure 2), neither at the 4th week – Fluoxetine 12.33 ± 8.52 ($n = 36$), Homeopathy 9.29 ± 8.31 ($n = 38$; $p = 0.654$) nor at the 8th week - Fluoxetine 8.85 ± 7.48 ($n=26$), Homeopathy 6.21 ± 4.99 ($n = 29$; $p=0.965$)

Figure 2: MADRS mean scores at baseline and on 4th and 8th weeks of randomized treatment with Fluoxetine or individualized homeopathic Q-potencies (ITT population).



In line with the MADRS mean changes illustrated in Figure 2, the non-inferiority analysis showed that the individualized homeopathic Q-potencies were not inferior to fluoxetine, once the upper limit of the CIs lies to the left of Δ and includes zero [27], as represented by Figure 3.

Figure 3: Non-inferiority representation of the difference (homeopathy vs fluoxetine) in the mean change of the MADRS scores on the 4th and 8th weeks of randomized, double-blind treatment.



Error bars indicate two-sided 95% confidence intervals (CIs).

Tinted area indicates zone of non-inferiority. Δ indicates the margin of non-inferiority.

Mean differences (homeopathy – fluoxetine) were -3.04 (-6.95; 0.86) and -2.64 (-6.05; 0.77) at weeks 4th and 8th, respectively.

Treatment difference (homeopathy minus fluoxetine; mean MADRS scores)

Secondary efficacy analysis

Fluoxetine and Homeopathy demonstrated similar response rates on the 4th (63.9% and 65.8%, respectively) and 8th (84.6% and 82.8%, respectively) weeks of treatment. Also no significant differences were found for the remission rates, on the 4th (47.2% and 55.3%, respectively; $p = 0.422$) and 8th (76.9% and 72.4%; $p=0.716$) weeks of treatment.

Tolerability

There were also no significant differences between the side effects rates, although a higher percentage of patients treated with fluoxetine (21.4%) than those who received homeopathy (10.7%) reported “side effects that interfere markedly with the patient’s performance” [24] ($p = 0.275$).

Discussion

In this study, depressed outpatients were randomly assigned to a double-blind treatment with individualized homeopathic Q-potencies or fluoxetine. The non-inferiority analysis indicated that the homeopathic Q-potencies were not inferior as compared to fluoxetine in treatment of this sample of outpatients with moderate to severe depression.

This is the first randomized controlled double-blind trial with a reasonable number of subjects to draw conclusions about the homeopathic treatment of depression, to the best of our knowledge. In fact, a recent systematic review found only two randomized controlled trials examining the use of homeopathy to treat depression, one of low methodological quality (non-blinded) and the other with recruitment's difficulties : eleven participants were included and only three completed the study [30] [31] [32] .

The current sample was not recruited by advertisement and it was not composed by “consumers of alternative medicine” [33], but by help-seeking patients referred to clinic of Homeopathy and Depression of Jundiaí Medical School by health care professionals within the public health system. The predominance of women participants in a proportion greater than normally expected may be partially explained by men's relatively limited use of public health services in Brazil, a trend that has been associated with representation of caring as a female task, work-related issues, difficult access to services, and lack of services specifically targeting men's health [34].

The need of individual prescriptions in classical homeopathy has been considered as “a severe obstacle for any double blind trial” by experienced researchers [17]. In fact, a study design in which the selection of a suitable, individualized homeopathic medicine occurs during the double-blind randomized phase evaluates not only the efficacy of homeopathy, but also the efficiency of the homeopath in selecting and managing that medicine. A placebo substitution design (with an open-label phase preceding the randomization) would be recommendable, but in depression studies such a design is used for continuation or maintenance trials [35] and not to assess the treatment of the acute episode.

Primary efficacy measure results indicated mean MADRS scores differences were not significant at the 4th week ($p=0.654$), neither at the 8th week ($p=0.965$). There were also no significant differences between response or remission rates in the two treatment groups, which were over 70% and in some degree superior to those found in primary care settings for active antidepressant interventions, favoring the hypothesis that “the homeopathic consultation is in itself a therapeutic intervention working independently or synergistically with the prescribed remedy” [36].

A placebo-arm was not included in the present study because it was not authorized by the National Ethic Council. Although placebo interventions are associated with mean response or remission rates of approximately 35% [37] [38], a placebo effect cannot be ruled out, since the homeopathic Q-potencies were compared with an antidepressant and “it is becoming more and more difficult to prove that antidepressants – even well-established antidepressants – actually work any better than placebo in clinical trials”[39]. Nevertheless, it also has to be taken into consideration that the antidepressant-placebo difference seems to be smaller in the trials aiming at mild to moderate depression [40] [41] and the present sample consisted of patients suffering from moderate to severe depression. Placebo-controlled studies would be recommendable to clarify these findings.

Fluoxetine and homeopathy patients showed differences, although not significant, in exclusion profiles and tolerability. There was trend toward greater treatment interruption for adverse effects in the fluoxetine group, what is in line with the higher percentage of troublesome adverse effects reported by patients receiving fluoxetine. On the other hand, more patients randomized to homeopathy than to fluoxetine were excluded due to worsening of their depressive symptoms. Possible explanations are that casual differences can occur in small samples, or that homeopathy was not effective in protecting against stressful situations or even that the medicines selected were non-homeopathic, i.e, not adequately individualized to match the peculiar symptoms of each case. There is no data about the efficacy of homeopathy in protecting against depression relapse or recurrence, but it’s known that stressful life events can cause recurrence of depression even in conventionally medicated patients [42].

The current study has other limitations besides the lack of a placebo control, such as dependence on a single homeopathic practitioner, a relatively small sample and a short period of treatment – the acute phase of depression. A multicenter trial could include a larger number of participants, from different homeopathic research centers, increasing the generalizability of the results. Nevertheless, larger or multicenter trials aiming at repeating these results should take in account the need for properly training the physicians in the homeopathic methodology used (6th edition of the Organon), as well as the use of high quality, exactly prepared Q-potencies.

A recent meta-analysis of homeopathic trials concluded that the results were “compatible with the notion that clinical effects of homeopathy are placebo effects”[43]. However, as demonstrated by Lüdtkke et al., this conclusion was based on an arbitrarily chosen subset of 8 trials, out of 21 high quality trials and the results favor homeopathy, if another threshold to define a “large trial” is used [44]. Moreover, the homeopathic interventions were grouped in classical, clinical, complex or isopathy, without any further reference to the specific homeopathic clinical or pharmaceutical methodology used in each one of these groups. Defining the homeopathic methodology being analyzed would have been essential to avoid biased or generalized conclusions. In an analogous way, the efficacy of psychotherapeutic interventions in depression is assessed within their specific approaches: behavioural, cognitive-behaviour, interpersonal, etc [45].

This study, in spite of its limitations, illustrates the feasibility of randomized controlled double-blind trials of homeopathy for depression and indicates the non-inferiority of individualized homeopathic Q-potencies as compared to fluoxetine in the acute treatment of outpatients with moderate to severe depression. Further studies are needed to confirm these results, as well as studies aiming at the continuation and maintenance phases of depression treatment with homeopathy.

Acknowledgements

We acknowledge the confidence of the 91 patients, Jundiaí's Public Health system, specially the pharmacist Luciana Teixeira Lencioni Lovate for providing fluoxetine, the pharmacist Regina Oliveira and Pharmaessência Pharmacy for reencapsulating fluoxetine and preparing placebo capsules, HN-Pharmacy for donating the high quality homeopathic Q-potencies and the Faculdade de Medicina de Jundiaí, for welcoming teaching and research in homeopathy.

Declaration of interest

Amarilyls de Toledo Cesar RPh, PhD has shared ownership of HN-Pharmacy of homeopathic medicines, which donated the homeopathic medicines of this study. HN-Pharmacy has been supporting the homeopathic treatment of poor patients for 20 years.

Helena M. Calil, MD, PhD is a consultant to Eli Lilly-Brazil and Boehringer-Ingelheim; Vice-President, Association Fund of Incentive to Psychopharmacology; President, Brazilian Association of family, friends, and patients with affective disorders (ABRATA).

- [1] Theme-Filha MM, Szwarcwald CL, Souza-Júnior PR. Socio-demographic characteristics, treatment coverage, and self-rated health of individuals who reported six chronic diseases in Brazil, 2003. *Cad Saude Publica* 2005; 21(Suppl)43-53.
- [2] Rosenzweig-Lipson S, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Rajarao SJ, Malberg JE, Rahman Z, Ring RH, Schechter LE. Differentiating antidepressants of the future: efficacy and safety. *Pharmacol Ther* 2007; 113(1):134-53.
- [3] Wilson I, Duszynski K, Mant A. A 5-year follow-up of general practice patients experiencing depression. *Fam Pract* 2003; 20(6):685-9.
- [4] Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry* 2004; 185:372-7.
- [5] Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(6):935-40.
- [6] Keller MB. Past, present and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA* 2003; 289(23), 3152-3160.
- [7] Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. *Adv Data* 2004; 343:1-19.
- [8] Thachil AF, Mohan R, Bhugra D. The evidence base of complementary and alternative therapies in depression. *J Affect Disord* 2007; 97(1-3):23-35.
- [9] Pilkington K, Rampes H, Richardson J. Complementary medicine for depression. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(11):1741-51.
- [10] Hahnemann CFS. *Organon der Heilkunst: aude sapere*. 6.Aufl., 1921. Hrsg. u. mit Vorw. vers. von Richard Haehl, Leipzig, Schwuabe, Heidelberg, Haug, 1988.
- [11] Rey L. Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride. *Physica* 2003; 323:67-74.
- [12] Schmidt J. History and relevance of the 6th edition of the *The Organon of Medicine* (1842). *British Homeopathic Journal* 1994; 83: 42-48.
- [13] Jütte, Robert: *Die Fünfzigtausender-Potenzen in der Homöopathie: von den Anfängen bis zur Gegenwart*. ARCANA, Stuttgart, 2007.
- [14] Bell IR. Depression research in homeopathy: hopeless or hopeful? *Homeopathy* 2005, 94: 141-144.
- [15] Thachil AF, Mohan R, Bhugra D. The evidence base of complementary and alternative therapies in depression. *J Affect Disord* 2007; 97(1-3):23-35.
- [16] Bell IR, Lewis DA, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Walsh BT, Baldwin CM. Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(5):577-582.

- [17] Frei H, Everts R, von Ammon K, Kaufmann F, Walther D, Hsu-Schmitz SF, Collenberg M, Fuhrer K, Hassink R, Steinlin M, Thurneysen A. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr* 2005; 164(12):758-767.
- [18] Adler UC, Paiva NMP, Cesar AT, Adler MS, Molina A, Calil, HM. Tratamento homeopático da depressão: relato de série de casos/ Homeopathic treatment of depression: series of case report. *Rev. Psiqu. Clín* 2008; 35 (2); 74-78.
- [19] Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(8):624-9.
- [20] Gastpar M et al., Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry*, 2006, 39(2):66-75.
- [21] Mulder RT, Joyce PR, Frampton C., Relationships among measures of treatment outcome in depressed patients. *J Affect Disord* 2003; 76(1-3):127-35.
- [22] Dratcu L, Ribeiro LC, Calil HM. Depression assessment in Brazil -The first application of the Montgomery-Asberg depression rating scale. *Br J Psychiatry* 1987; 150:797-800.
- [23] Carmody TJ, Rush AJ, Bernstein I, Warden D, Brannan S, Burnham D, Woo A; Trivedi MH. The Montgomery Asberg and the Hamilton ratings of depression: a comparison of measures. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16(8): 601-611.
- [24] Lingjaerd O. The UKU side effects rating scale: scale for registration of unwanted effects of psychotropics. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1976; 334:81-94.
- [25] Lee P, Shu L, Xu X, Wang CY, Lee MS, Liu CY, Hong JP, Ruschel S, Raskin J, Colman SA, Harrison GA. Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil. *Psychiatry Clin Neurosci*;61(3): 295-307.
- [25] Feighner JP; Overo K. Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60(12): 824-830.
- [27] Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ, CONSORT Group. Reporting of non-inferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295(10):1152-1160
- [28] Muller MJ, Himmerich H, Kienzle B, Szegedi A. Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS). *J Affect Disord* 2003; 77(3): 255-260.
- [29] Adler UC, Cesar AT, Adler MS, Alves A, Garozzo EN, Galhardi WMP, Padula AE, Souza IC. LM or Q-potencies: retrospection of its use during 15 years in Brazil. *Homeopathic Links* 2005; 2(18): 87-91.
- [30] Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Fisher P, Richardson J. Homeopathy for depression: a systematic review of the research evidence. *Homeopathy* 2005; 94: 153-163.
- [31] Heulluy B. Random trial of L.72 with Diazepam 2 in cases of nervous depression. Essai rdandomisé ouvert de L 72 (spécialité homéopathique) contre diazépam 2 dans les états anxiodé-pressifs. Mets : Laboratoires Lehning. Unpublished study, 1985.

- [32] Katz T, Fisher P, Katz A, Davidson J, Feder G. The feasibility of a randomized, placebo-controlled clinical trial of homeopathic treatment of depression in general practice. *Homeopathy* 2005; 94(3):145-152.
- [33] Bonne O; Shemer Y; Gorali Y; Katz M; Shalev AY. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of classical homeopathy in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(3): 282-287.
- [34] Gomes,R; Nascimento EF; Araújo FC. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior/ Why do men use health services less than women? Explanations by men with low versus higher education. *Cad Saude Publica* 2007;23(3): 565-574.
- [35] Zimmerman M; Posternak MA; Ruggero CJ. Impact of study design on the results of continuation studies of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(2):177-181.
- [36] Thompson TD, Weiss M. Homeopathy-what are the active ingredients? An exploratory study using the UK Medical Research Council's framework for the evaluation of complex interventions. *BMC Complement Altern Med* 2006;6: 37.
- [37] Mulrow CD; Williams JW; Chiquette ; Aguilar C; Hitchcock-Noel P; Lee S; Cornell J; Stamm K. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000;108(1): 54-64.
- [38] Dawson MY; Michalak EE; Waraich P; Anderson JE; Lam RW. Is remission of depressive symptoms in primary care a realistic goal? A meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004;5: 19.
- [39] Sthal SM. Depression and Bipolar Disorder: Sthal's Essential Psychopharmacology, 3rd edition Cambridge University Press, 2008, p.62.
- [40] Khan A; Leventhal RM; Khan SR; Brown WA, Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(1): 40-45.
- [41] Kirsch I; Deacon BJ; Huedo-Medina TB; Scoboria A; Moore TJ; Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5(2): e45.
- [42] Monroe SM, Torres LD, Guillaumot J, Harkness KL, Roberts JE, Frank E, Kupfer D. Life stress and the long-term treatment course of recurrent depression: III. Nonsevere life events predict recurrence for medicated patients over 3 years. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74(1):112-120.
- [43] Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005; 366(9487):726-32.
- [44] Ludtke R, Ruten AL. The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *J Clin Epidemiol* 2008;61(12): 1197-1204.
- [45] Eguiluz I, Baca E, Alvarez E, Bousoño M, Martín M, Roca M, Urretavizcaya M. Psychotherapy in the long-term depression. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(2):26-34.