

ENSAIOS CLÍNICOS DE PACIENTES ÚNICOS EM HOMEOPATIA: ASPECTOS TÉCNICOS, EDUCACIONAIS E ÉTICOS

SINGLE-CASE STUDIES IN HOMEOPATHY: TECHNICAL, EDUCATIONAL AND ETHICAL ASPECTS

FLÁVIO DANTAS¹

Palavras-chave:

Homeopatia; Estudos de caso único como assunto; Ensaios clínicos controlados como assunto; Medicina individualizada; Clínica homeopática; Condutas terapêuticas; Ética médica.

¹ Professor Titular de Homeopatia (aposentado) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.
E-mail: dantas@ufu.br

INTRODUÇÃO

A medicina é uma ciência aplicada que se vale da experiência adquirida com a prática cotidiana dos seus praticantes, aprimorada por descobertas fortuitas de inovações e pela investigação sistemática e planejada de novas possibilidades diagnósticas, terapêuticas e preventivas. Na área da terapêutica, objeto do presente artigo, é persistente, na história da medicina, a sucessão de tratamentos instituídos para as doenças ao longo do tempo, com a exigência de que os mesmos pareçam ser racionais e razoáveis tendo em vista a finalidade de beneficiar o doente e protegê-lo de danos evitáveis.

Em artigo anterior, após a apresentação do conceito, tipos e fins de casos clínicos em medicina, foram sugeridas diretrizes para publicação de casos em homeopatia¹, em particular daqueles relacionados a pacientes portadores de doenças crônicas que buscam o tratamento homeopático após ter experimentado outras modalidades terapêuticas. Nesses casos, os relatos devem sempre incluir a descrição do doente, em seu contexto de vida, ao lado da descrição completa de sua situação clínica – com menção aos detalhes observados na anamnese e exame físico - mantendo coerentemente a perspectiva de integralidade biopsicossocial do ser humano.

O ensaio clínico de paciente único (ECPU) tem uma longa tradição na área de psicologia clínica², psiquiatria, educação e reabilitação, entre outras, recebendo distintas designações como desenho experimental n-de-1, ensaio n-de-1, ensaio randomizado de caso singular, desenho de replicação intra-sujeito ou desenhos de caso único³, sendo n a representação da amostra numérica do estudo. Em sua forma mais simples, serve para observar, com maior rigor e precisão, a evolução de intervenções comportamentais num mesmo paciente ao longo do tempo, constituindo-se em quase-experimentos. Na literatura médica, em regra, apenas são descritos os casos com efeitos impactantes na saúde do paciente, comparando-se os momentos antes e depois da instituição da intervenção, com resultados benéficos, ou, menos frequentemente, maléficos para o doente, alertando sobre possíveis efeitos adversos do tratamento.

Embora tenha sido elevado ao topo da hierarquia, em relação à força das provas requeridas para decisões terapêuticas, em artigo de 2000 publicado na série de medicina baseada em evidências do JAMA⁴, o seu uso não se difundiu como esperado em relação aos testes clínicos de medicamentos, nas suas diversas fases. Os ECPUs com fins investigativos na área médica (mais citados na literatura como ensaios n-de-1, com múltiplos cruzamentos num mesmo indivíduo), foram formalmente propostos, ainda em 1953, como uma estratégia para evidenciar os resultados da prostigmina, comparada a placebo e anfetamina, em um paciente diagnosticado com “miastenia stricto

sensu”, observado durante oito ciclos com uso do fármaco testado e do controle⁵.

Neste artigo são discutidos aspectos técnicos, educacionais e éticos pertinentes à aplicação dos ECPUs na prática clínica, com finalidade de beneficiar sempre o paciente mas com possibilidade de gerar uma forte prova em (des)favor do tratamento testado. Após a explicação da estrutura e dinâmica dos ECPUs, são feitas considerações diferenciais com os estudos que se valem de amostras com grande número de participantes, para a seguir serem abordados os aspectos educacionais e éticos envolvidos na sua realização, com o fim de estimular e facilitar seu planejamento e execução pelos médicos homeopatas em sua prática clínica.

ASPECTOS TÉCNICOS

Um grupo de professores canadenses foi responsável, em 1988, pela ressuscitação dos ECPUs como estratégia de avaliação clínica para tomada de decisões clínicas e uso em pesquisa médica, com a publicação de artigo no *The New England Journal of Medicine*⁶. Na sequência, o mesmo grupo - então vinculado à Universidade McMaster e que posteriormente fundou a chamada medicina baseada em evidências (MBE) - propôs um guia para condução de ensaios randomizados em pacientes individuais, idealmente em duplo-cego, tendo implantado um serviço experimental de casos singulares em pacientes atendidos por médicos em sua área de abrangência⁷. Em 2011 o ECPU foi alçado ao nível máximo de força de evidências pelo Oxford Centre of Evidence-Based Medicine⁸, mas apesar disso não tem sido amplamente utilizado em avaliações clínicas ou em pesquisas. Em consulta recente ao PubMed, foram coletadas 155 citações de artigos com relatos de ECPUs (single-case studies ou n-of-1 trials), sendo que em 33 delas o descritor foi indexado como tópico principal do artigo, com apenas 8 citações de

ensaios clínicos destacando o descritor como tópico principal.

Em geral o médico, nos seus atendimentos clínicos, costuma seguir os mesmos passos do investigador científico, pois deve observar com atenção a situação e coletar todas as informações possíveis, reunindo-as e estruturando-as com o propósito de esclarecer o que gerou as alterações detectadas e como melhor tratar o paciente, resolvendo seus problemas de saúde e prevenindo eventuais recorrências no futuro. Os ECPUs, apreciados sob a perspectiva de sua realização com uso de medicamentos alopáticos, foram inicialmente propostos desde que satisfizessem os requisitos de existência de **incerteza clínica** sobre o tratamento da doença ou problema clínico, cronicidade e estabilidade relativa da doença ou problema clínico e rapidez na resposta às intervenções em estudo. Não seriam realizados nos casos de pacientes portadores de moléstias ou quadros clínicos com possibilidade de rápida ou espontânea melhora. A rapidez da intervenção em estudo deveria ocorrer apenas no início ou término do efeito, evitando-se assim a necessidade de períodos longos de tratamento e demorados intervalos entre as intervenções. Para sua realização, deveriam ser definidos, de comum acordo com o paciente, **resultados relevantes tanto para o paciente como para o médico**, com adoção de questionários específicos para a doença e para o paciente, envolvendo aspectos de qualidade de vida e outras comorbidades, com medidas padronizadas de resultados se já tiverem sido validadas para a condição e população sob estudo⁵.

Após a difusão do conceito, foram criados serviços de n-de-1, com uso em diversas doenças e avaliação dos seus resultados⁹. Ao longo do tempo foram realizados estudos de avaliação terapêutica em pacientes portadores de síndrome do intestino irritável¹⁰, transtorno do déficit de atenção/hiperatividade^{11,12}, diabetes¹³, depressão em adultos¹⁴ ou idosos¹⁵, distúrbios do sono¹⁶, fibromialgia¹⁷, osteoartrite^{18,19}, dor crônica^{20,21,22}, zumbido tratado por acupun-

Quadro 1. Hierarquia de força da prova para tomada de decisões⁷ terapêuticas

HIERARQUIA DA FORÇA DA EVIDÊNCIA PARA DECISÕES TERAPÊUTICAS	
Autores da MBE [JAMA 2000; 284(10): 1290-6]	Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2011)
– Ensaio n-de-1 randomizado	Nível I: Revisão sistemática de ensaios randomizados ou ensaios n-de-1
– Revisões sistemáticas de ensaios randomizados	Nível II: Ensaio randomizado ou estudo observacional com efeito dramático
– Ensaio randomizado isolado	Nível III: Coorte não-randomizada controlada/estudo de seguimento
– Revisão sistemática de estudos observacionais focados em resultados importantes para o paciente	Nível IV: Estudos de série de casos, caso-controle ou historicamente controlados
– Estudo observacional isolado focado em resultados importantes para o paciente	Nível V: Raciocínio embasado em mecanismos
– Estudos fisiológicos	
– Observações clínicas não-sistemáticas	

tura²³, fibrilação atrial paroxística²⁴, hipertensão arterial em crianças^{25,26}, doença pulmonar obstrutiva crônica²⁷, câibras em idosos²⁸, efeitos adversos de medicamentos de uso crônico como estatinas²⁹, prescrição dietética³⁰, desprescrição de medicamentos³¹ ou para outras condições mais raras ou situações clínicas sem tratamento ainda aceito e que usam medicamentos off-label³². Além de doenças específicas, áreas como a oncologia pediátrica vêm buscando abordagens inovadoras – como os ECPUs – que contemplem novos paradigmas inferenciais, probatórios e analíticos da moderna medicina.

TERMINOLOGIA: A terminologia adotada para descrição dos ensaios n-de-1 segue as diretrizes da extensão para ensaios n-de-1 integrantes do Consolidated Standards of Reporting Trials³³ (CONSORT), abaixo sintetizada e também descrita em outro documento orientador para elaboração de ensaios n-de-1³⁴:

Período: Tempo pré-definido de administração da intervenção sob comparação (A ou B).

Sequência: Ordem na qual serão testadas as intervenções, identificando os múltiplos pares ou blocos integrantes do ensaio.

Bloco ou Par: O bloco representa a unidade repetida de um dado número de períodos. Por exemplo, AABB BBAA ABAB identifica estudos com três blocos de quatro períodos. Já AB BA BA identifica estudos de dois períodos com três sequências, sendo usualmente chamado de par. A sequência dos períodos pode, ou não, ser randomizada.

Ciclo: Bloco ou par dentro de um sequência

Período de washout: Intervalo de tempo sem administração de intervenção

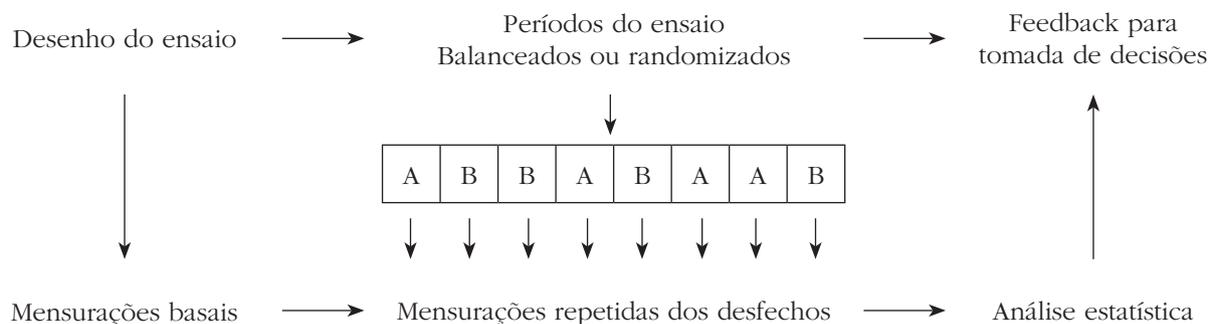
Período de run-in: Tempo pré-definido antes que o ensaio se inicie, podendo ser usado para avaliar potencial adesão do participante aos procedimentos do estudo ou para esperar que passem os efeitos de outros fármacos usados pelo participante antes do ensaio.

DINÂMICA: O ECPU deve ser precedido de uma avaliação integral (clínica e laboratorial/imagenológica) do estado inicial do paciente (linha basal), por um período fixo antes do início da intervenção, com registro de dados demográficos e clínicos que serão acompanhados durante as sequências de ciclos de tratamentos ou controles. Além disso, serão realizadas avaliações contínuas e repetidas ao longo da duração do ensaio, usando instrumentos válidos e confiáveis de mensuração, preferencialmente validados e empregados em pesquisas clínicas. É importante também que se certifique sobre a estabilidade do desempenho do paciente nos pontos a serem avaliados, com atenção à tendência ou variabilidade nos dados de entrada. Os controles, ou intervenções comparativas, podem incluir espera monitorada antes do início, placebo, tratamento usual ou alternativo.

À medida que aumentam os ciclos (ou suas repetições) integrantes da sequência de intervenções comparadas, e com a adição de técnicas de redução de vieses sistemáticos (como a randomização e o mascaramento de pacientes, médicos e avaliadores dos desfechos), o relato do caso cresce em termos de robustez e rigor de suas conclusões, tornando-as mais válidas e confiáveis para uso na prática clínica e confirmação da efetividade e segurança terapêutica. A Figura 1 esquematiza os principais aspectos operacionais na realização de um estudo n-de-1 com diversos períodos comparando dois tratamentos.

Em sua versão mais rigorosa, deve ser cuidadosamente planejado com randomização e cegamento dos envolvidos, previsão de duração total, intervenções a serem comparadas (medicamentos diferentes, diferentes diluições de um mesmo medicamento, placebo), desfechos, períodos para observação preliminar e para cada intervenção ou washout, sequência dos blocos e repetição (ou não) dos blocos, deixando claro para o paciente que o estudo poderá ser suspenso tanto em caso de evidente melhora como em

Figura 1. Esquema de um protótipo de ensaio n-de-1



Fonte: Relatório da Agency for Healthcare Research and Quality, a partir de adaptação de proposta de Zucker DR, Ruthazer R, Schmid CH, et al. Lessons learned combining N-of-1 trials to assess fibromyalgia therapies. *J Rheumatol.* 2006;33(10):2069-2077. Disponível em <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/n-1-trials/research-2014-4#toc-3>

situações de desconforto, reportadas pelo paciente. Em sua forma mais simples, o ECPU pode ser um estudo aberto, sem cegamento ou uso de placebo, que pode se valer de um período de observação inicial do estado clínico sem o uso da intervenção que virá a ser posteriormente introduzida, privilegiando o pragmatismo sobre o rigor metodológico³⁵. A depender do resultado sob avaliação, poderá ser indicado o cegamento naqueles desfechos mais afetados por fatores subjetivos (como por exemplo melhora clínica, necessidade de internação e alterações no estado psíquico) em comparação a ensaios com desfechos mais precisos que incluam morte ou alterações objetivas em exames complementares. Entre as duas, outras versões poderão ser adotadas pelo clínico interessado primariamente em buscar o melhor tratamento para o paciente sob seus cuidados e, ao mesmo tempo, obter informações mais confiáveis sobre a evolução clínica em situações de saúde potencialmente reversíveis ou com possibilidades de restabelecimento após a intervenção médica.

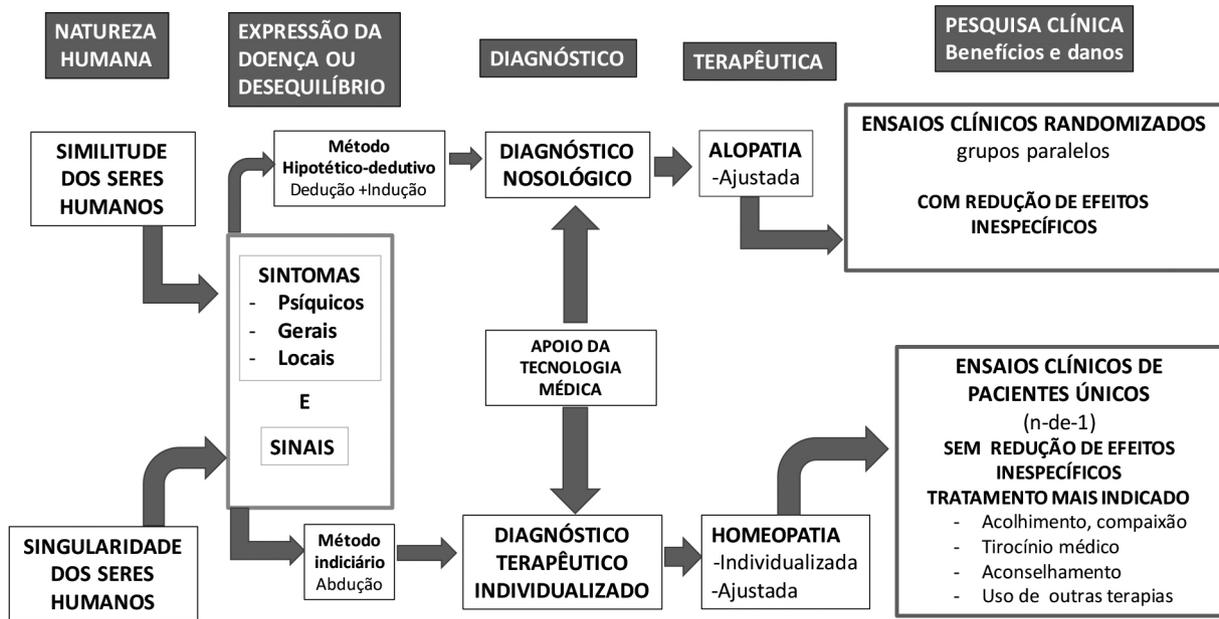
UTILIDADE: Em primeiro lugar, cabe recordar que os ECPUs estão **eticamente indicados** apenas se houver **nítida incerteza terapêutica sobre as melhores opções para intervenções médicas** num indivíduo específico. Os ECPUs, se bem planejados, podem aumentar a precisão na terapêutica adotada, acompanhando o avanço em precisão diagnóstica – dependente de tecnologia – constatada nas últimas décadas. Permitem testar concomitantemente a efetividade ou eficácia de uma associação de tratamentos considerados como os mais adequados ao paciente – acompanhados por um ou mais especialistas – e ajustar o melhor tratamento ao paciente, reduzindo eventualmente a multiplicidade de medicamentos em uso por pacientes vulneráveis, em particular idosos ou pacientes com várias doenças crônicas, tratadas frequentemente por diversos médicos de modo separado. Além de repercussões clínicas, podem também ter impactos econômicos, reduzindo o consumo de medicamentos desnecessários. Podem também representar a estratégia preferencial – a ser potencialmente adotada pelas agências reguladoras de medicamentos ou entidades médicas responsáveis pela supervisão da prática médica – para avaliação da efetividade de medicamentos em uso fora das indicações terapêuticas estabelecidas nas bulas, ou mesmo em intervenções ditas compassivas, gerando conclusões menos sujeitas a vieses e vícios metodológicos e expondo menor número de indivíduos aos riscos de uma pesquisa clínica de baixa aplicabilidade direta. Vários estudos têm mostrado a adequação de abordagens Bayesianas e delineamentos adaptativos para análises estatísticas, tendo Zucker e colaboradores demonstrado a validade de métodos Bayesianos para agregar ensaios n-de-1 e obter estimativas de efeitos terapêuticos da população³⁶.

Na área homeopática, poderão ser importantes ferramentas de aprimoramento da matéria médica homeopática, estando sendo já utilizada a análise estatística Bayesiana das razões de chance (*likelihood ratio*) para identificação de fatores prognósticos³⁷ e para aprimorar o grau de precisão de sintomas atribuídos historicamente ao medicamento³⁸ – às vezes em ensaios patogenéticos homeopáticos de baixa qualidade, avaliados segundo índice específico³⁹ – ou em rubricas repertoriais⁴⁰. Poderão ajudar, portanto, para a aprendizagem significativa dos médicos envolvidos com a prescrição de medicamentos homeopáticos (ou de outras terapêuticas individualizadoras).

VANTAGENS: Do ponto de vista filosófico, e ético, o ECPU se centra no paciente, respeitando a autonomia e escolhas tanto do médico como do paciente-participante, com **empoderamento** dos dois principais atores do processo terapêutico. Ao propiciar o planejamento e definição conjunta dos alvos do tratamento e desfechos de efetividade, eficácia ou segurança mais importantes, diretamente aplicáveis e clinicamente significativos para o médico e paciente – ajudando a conscientizar o doente de quais são suas prioridades no restabelecimento de sua saúde física e mental – bem como o monitoramento atento dos resultados pelas duas partes, contribui para gerar maior **atenção** do paciente com suas reações e melhor autoconhecimento após exposição a uma intervenção nova, com previsível aumento da **adesão** ao tratamento⁴¹. Aumenta o **grau de conversação e diálogo** entre o médico e o paciente, ou familiares, sobre a particular situação clínica do doente, ajudando a clarificar as percepções diferenciadas de médico e paciente sobre a doença. Ao introduzir a avaliação de aspectos da qualidade de vida, ou de fatores não ligados diretamente à doença, permite uma compreensão da situação vital do paciente, num contexto mais amplo, gerando maior **conscientização** sobre o seu estado, que até poderão contribuir para melhorar os resultados clínicos⁴². Ademais, num ECPU os participantes têm a certeza de que terão oportunidade de usar terapia ativa, não apenas placebo ou a terapia corrente, que pode ser menos efetiva, como pode acontecer em ensaios clínicos randomizados (ECR), e terão ciência dos resultados mais rapidamente, com maior liberdade para continuar ou desistir do tratamento em teste.

Seu emprego é coerente com a teoria esposada, em medicina, de que o paciente – considerado sistemicamente – deve ser o foco da atenção do médico, a merecer abordagem individualizada e biopsicossocial. Entretanto, a atual terapêutica farmacológica não permite a individualização estrita no tratamento dos pacientes, valendo-se de recursos diversos que se dirigem às doenças que acometem os pacientes. Podem minimizar o número de pacientes expostos a terapias ainda não provadas, com manutenção do rigor metodológico existente nos ensaios grupais, a um custo

Quadro 2. Racionalidade médica e implicações na assistência e pesquisa clínica



Fonte: Modificado de Dantas F. Homeopatia, racionalidade médica e eticidade: da clínica à pesquisa. In: Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Ética em homeopatia. São Paulo: CREMESP, 2023. p. 61 [org. Flávio Dantas]

muito menor se comparado aos ECRs convencionais. A maior utilização de ECPUs iria contrapor média, mediana, desvio-padrão e odds ratio a valores, crenças, percepções e expectativas dos pacientes, individualmente, preservando a validade das conclusões porém aumentando sua aplicabilidade em casos individuais, com indicações futuras em casos similares após o preciso relato da situação do paciente.

O quadro abaixo sintetiza aspectos derivados da concepção primária dos seres humanos como similares ou diferentes entre si, aplicando-os à forma como a doença pode ser percebida, diagnosticada, tratada ou investigada por agentes terapêuticos que valorizem precipuamente uma das duas concepções básicas referentes à natureza humana.

Não basta, porém, que o estudo clínico tenha uma alta validade interna, após a pré-definição de desfechos e dos critérios de inclusão e de exclusão pelos pesquisadores. Deve ser particularmente considerada a **relevância e aplicabilidade clínica** da solução, apresentada a partir de conhecimentos obtidos de estudos metodologicamente mais rigorosos, aos pacientes da vida real que são atendidos pelos médicos. Estudo pioneiro, com análise de 8.085 artigos originais na área da atenção primária em saúde e publicados em 85 revistas durante seis meses, foi publicado em 1999 por médicos de família interessados em provas relevantes orientadas para os pacientes (POEMs – *Patient Oriented Evidence that Matters*). Os autores concluíram que apenas 2,6% dos artigos, de potencial interesse para os médicos na

atenção primária, continham desfechos clínicos como morbidade, mortalidade e qualidade de vida que poderiam modificar a prática médica na atenção primária⁴³.

Desde que os estudos randomizados controlados geralmente incluem uma amostra bastante selecionada de pacientes, com um perfil clínico ou de comorbidades pouco similar ao dos doentes comumente atendidos na prática diária, seus resultados podem ter elevada validade interna mas padecem, na atenção primária, de baixa aplicabilidade clínica^{44,45}, atributo considerado mais importante por aqueles que fazem medicina e precisam aplicar os conhecimentos para cada paciente em particular. São, portanto, de limitada relevância na prática clínica geral, embora possam ser mais aplicáveis em outros campos mais especializados da medicina e que tenham a morte como desfecho primário. Revisão posterior sobre a relevância, validade e utilidade clínica, feita em todos os artigos sobre terapêutica publicados em 7 importantes revistas médicas (n=995) durante seis meses, mostrou que apenas 2,4% dos artigos satisfizeram os critérios de relevância, sendo que menos de 1% deles informaram os resultados clínicos em termos de redução do risco absoluto, número necessário para tratar ou número necessário para prejudicar⁴⁶.

De modo esquemático, na tentativa de captar os principais atributos dos estudos paralelos em grupo e dos ensaios n-de-1, são mostradas no quadro 3 as principais diferenças entre o estudo randomizado em grupos e estudos clínicos singulares e individualizados:

Quadro 3. Características dos ensaios clínicos randomizados em grupos paralelos e em pacientes únicos

CARACTERÍSTICAS	ESTUDO CLÍNICO EM GRUPOS	ESTUDO CLÍNICO INDIVIDUALIZADO
PROPÓSITO	Avaliação da efetividade e segurança genéricas do tratamento, aplicáveis à população em geral, sendo os resultados a representação da média dos efeitos da intervenção na amostra	Verificação do efeito real do tratamento (benefícios e danos) em pacientes individualmente avaliados
FOCO	Doença (nosocêntrico)	Doente (antropocêntrico)
INTERVENÇÃO	Não-individualizada (possibilidade de ajustamentos)	Individualizada e/ou com possibilidade de ajustamentos adicionais
OBJETO DA COMPARAÇÃO	Indivíduos diferentes expostos a uma particular intervenção	Indivíduo exposto a diferentes intervenções ou ajustes numa mesma intervenção
NÚMERO AMOSTRAL	Muito elevado	Baixo
ESTIMATIVA DOS EFEITOS	Média da amostra	Específico para o paciente
CUSTO ECONÔMICO	Maior custo	Menor custo
HETEROGENEIDADE	Muito alta	Muito baixa ou quase inexistente
VIABILIDADE OPERACIONAL	Maior dificuldade	Menor dificuldade
INCLUSIVIDADE	Indivíduos selecionados, baixa inclusão de pacientes vulneráveis	Qualquer indivíduo portador de doenças, mesmo raras, com inclusão de crianças, adolescentes, gestantes e idosos
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS CLÍNICOS	Insuficiente aplicabilidade ao paciente atendido na rotina clínica	Diretamente aplicáveis ao paciente
VALIDADE INTERNA	Alta ou baixa, dependendo do delineamento	Alta ou baixa, dependendo do delineamento
ENFOQUE	Analítico/Separativo	Sintético-/Integrativo
TIPO DE ANÁLISE	Quantitativo	Quantitativo e qualitativo (atributos comuns sobre natureza da doença e do indivíduo para maior precisão terapêutica)
DESFECHOS	Definidos em função da doença ou condição em estudo para avaliar os efeitos de um determinado fármaco	Número individualizado e hierarquizado de desfechos - quanto menos, melhor – facilitando o acompanhamento
ARTIFICIALIDADE	Exclusão de comorbidades ou tratamentos concomitantes + redução de efeitos inespecíficos favoráveis	Acompanhamento do paciente como um todo + uso regular de efeitos inespecíficos favoráveis
ADESÃO	Moderada	Alta
ETICIDADE	Reduzido respeito às preferências do paciente e uso restrito de efeitos inespecíficos ou de contexto que comumente integram os atendimentos médicos	Respeito amplo às preferências do paciente, com estímulo a decisões compartilhadas sobre objetivos, comparadores e desfechos da intervenção, e que intensificam os efeitos inespecíficos do tratamento

Por que, apesar de situados, há décadas, no topo da hierarquia de força das provas para decisões terapêuticas em medicina - e da ênfase crescente na medicina personalizada ou de precisão - os ECPUs têm sido ainda alvo de pouca atenção pelas agências reguladoras de medicamentos, patrocinadores de ensaios clínicos e pesquisadores? Em relação aos medicamentos homeopáticos, estão indicados para qualquer situação de incerteza clínica na indicação do medicamento mais semelhante ao quadro do paciente, situação de alta prevalência e inerente à prática médica homeopática. Podem, porém, exigir um planejamento prévio, que pode variar de muito simples a extremamente complexo, com dispêndio de tempo e de preparação para sua execução na prática diária. Ou, alternativamente, podem estar a refletir ora a ausência de tempo para registro mais completo dos dados ou um desinteresse em confirmar, de modo sistemático e com menos desvios, os desfechos resultantes da intervenção homeopática, permanentemente sob ataque de oponentes em relação à sua efetividade ou eficácia.

Razões econômicas e de ordem técnico-científica podem ser aventadas em relação ao teste de medicamentos alopáticos, nas diversas fases de pesquisa clínica. A sua implementação poderia aumentar os riscos de insucessos nos estudos clínicos ao mesmo tempo em que reduziria a previsibilidade estatística dos resultados, que permite mostrar pequenas diferenças clínicas na comparação de intervenções quando são utilizadas amostras muito grandes de participantes. Ademais, sua adoção implicaria em mudança no formato tradicional de organização dos ensaios clínicos, reduzindo a padronização já seguida ao longo de décadas e com processos logísticos bem definidos. Nessas condições, na ausência de determinação expressa por parte das agências reguladoras de medicamentos, a inércia parece ser o caminho mais indicado.

É possível ainda que o foco exclusivo numa doença ou condição clínica, que atenda os requisitos definidos para sua execução, mostre ao paciente com múltiplas comorbidades uma faceta egoísta que valoriza mais os interesses do pesquisador sobre os do sujeito da pesquisa. Ou pode até gerar maior consciência dos efeitos adversos produzidos com a introdução da nova intervenção medicamentosa, levando à rejeição da droga. Ou também poderá servir para delimitar os casos dos bons respondentes à droga em estudo, o que limitará as indicações futuras por médicos, a partir dessas informações que não estão regularmente disponíveis em estudos randomizados controlados ou em meta-análises. Presentemente, já é possível o monitoramento dos resultados em tempo quase real, agilizando ainda mais o conhecimento e análise dos efeitos, favoráveis ou desfavoráveis, que poderão ser reportados publicamente ou dirigidos às agências reguladoras de medicamentos ou indústrias farmacêuticas responsáveis pelo medicamen-

to. Também já existem estudos que apontam resultados semelhantes dos ECPUs, em termos de estimativa de efeitos das intervenções, quando comparados aos RCT convencionais⁴⁷.

A publicização de modelos de avaliação clínica, adaptáveis para cada situação, poderá facilitar o trabalho dos médicos interessados em usar o método dos ECPUs. Em homeopatia, foi proposta no Brasil a avaliação de resultados terapêuticos da homeopatia em tratamentos ambulatoriais, com uso de modelos pragmáticos para acompanhamento dos pacientes⁴⁸. Na mesma linha, um modelo de acompanhamento de resultados terapêuticos para pacientes com COVID-19, na fase inicial da doença, foi elaborado com base em escore sintomático global – individualizados para cada paciente – e escala desenvolvida pela OMS para acompanhamento clínico dos casos, acompanhado de formulário eletrônico que poderia ser facilmente adaptado para uso particular de médicos em qualquer parte do mundo⁴⁹. Com o avanço da informática e do uso de equipamentos celulares e utensílios corporais (como relógios e óculos) para coleta de dados, abre-se uma janela de oportunidade para coleta e análise de dados em pacientes individuais para uso clínico ou em investigações médicas^{50,51,52}.

ASPECTOS EDUCACIONAIS

Tanto a prática médica como a pesquisa clínica exigem uma atenção individualizada ao paciente/participante do ensaio: sem este cuidado personalizado, os atos médicos praticados podem ser considerados antiéticos⁵³. O médico deve estar sempre comprometido com os pacientes que buscam sua ajuda para restabelecimento da saúde física e mental, alívio dos sofrimentos e prevenção de futuras enfermidades, ajudando o paciente a se encontrar consigo mesmo e ter uma melhor qualidade de vida, inclusive nos seus últimos momentos. No cumprimento de sua missão profissional, embasada no conhecimento do doente com sua doença, importa considerar a doença tanto como *desordem orgânica* como também consequente ao *modo de viver* do indivíduo, numa perspectiva holística⁵⁴. Nesse sentido, a comunicação médico-paciente-familiares e compreensão do contexto em que se desenvolvem os problemas de saúde assumem fundamental importância⁵⁵, cabendo ao médico – muito além de uma mera prescrição – orientar e educar os pacientes para reduzir as condições que reforçam a doença e impulsionar aquelas que podem ajudar no restabelecimento de sua saúde.

Ao explicar a doença e compreender o doente, o médico competente usualmente obedece os requisitos do modelo **IARAE**²: **I**ntenção correta, **A**tenção plena, **R**aciocínio clínico integrativo, **A**ção consciente e informada e **E**mpatia associada ao **E**xemplo evidenciado em suas condutas profissionais. Todo ato médico se inicia pela **intenção correta**, ou seja, o genuí-

no interesse de beneficiar quem sofre e procura ajuda médica, aliada à atenção aos vários detalhes que personalizam a doença do paciente, tanto para o diagnóstico e tratamento como para sua eventual prevenção. Ao lado de ações que dependem da competência técnica do profissional e do seu tirocínio, amparado em informações médicas de boa qualidade e na compreensão do paciente, é indispensável a atenção constante e o exercício da empatia com o paciente e suas reações ao longo de todo o processo terapêutico, associado a exemplos de apoio, cuidado, respeito e amor ao próximo pelo médico⁵⁶. Na prática, o resultado terapêutico da intervenção testada em ECPUs incorpora o conhecimento e tirocínio do médico associado à sua comunicação com o paciente, fatores que na pesquisa clínica convencional são reduzidos em larga escala, ainda mais quando são executadas por médicos residentes, ainda em processo de formação médica, e com esforço para eliminar ao máximo os efeitos inespecíficos.

Os requisitos acima não foram menosprezados com o advento, em 1992, do movimento *Evidence-Based Medicine*, traduzida em português como Medicina Baseada em Evidências (MBE), embora o termo *evidence* em inglês signifique prova ou indícios, enquanto o termo evidência em português tem o significado principal de certeza manifesta⁵⁷. Os seus proponentes a definiram como o uso consciencioso, explícito e criterioso das melhores provas existentes para tomar decisões sobre o cuidado de pacientes individuais, destacando que ao utilizá-la os médicos estariam integrando a competência clínica individual com as melhores e mais robustas provas clínicas disponíveis na literatura médica (atualmente as revisões sistemáticas de ensaios randomizados e os estudos n-de-1). Lembraram que a maior competência clínica proporcionaria diagnósticos mais precisos e tratamentos adequados e eficientes, não deixando, porém, de ponderar que o foco no paciente resultaria na “identificação e uso compassivo do contexto vital, direitos e preferências individuais dos pacientes para tomar decisões clínicas sobre seus cuidados”⁵⁸. Resaltaram também, face às distorções, o que era e não era a medicina embasada em provas⁵⁹, chegando o seu mentor máximo e então professor na Universidade de Oxford, a publicar texto, em maio de 2000, em que anunciou sua decisão de “(...)nunca mais dar aulas, escrever ou atuar como ‘referee’ em qualquer coisa relacionada à prática clínica baseada em evidências”⁶⁰. Em sua declaração, o professor David Sackett justificou sua decisão em face de recebimento de título honorífico e pelo uso da expressão “Sackettisation” com o significado de “vínculo artificial de uma publicação ao movimento de medicina baseada em evidência para aumentar as vendas”, propondo ainda a aposentadoria compulsória dos experts, no momento de sua promoção acadêmica e posse nos seus cargos administrativos, para evitar o retardamento do avanço da ciência.

Partindo do pressuposto de que as doenças podem ser semelhantes mas os doentes nunca são exatamente iguais, foi proposta no Brasil uma equação da arte clínica (AC): $AC = E [MBE + (MBV)^2]$ para evidenciar a pujança do componente ético sobre os demais, sendo E= Ética, MBE=medicina baseada em evidências e MBV=medicina baseada em vivências⁶¹. Sem o seu componente ético, a prática médica (e a pesquisa clínica) se despe do seu sentido principal de existência. Em cada decisão médica se exige uma deliberação ética racional que combine conhecimentos científicos relevantes, válidos e confiáveis com a reflexão crítica centrada em valores, concepções e experiências individuais do profissional. Como bem lembrou Hipócrates, “a vida é curta, a arte é longa, a oportunidade fugaz, a experiência falaciosa e o julgamento difícil”.

Vale lembrar que intervenções médicas têm seus resultados fortemente dependentes do profissional que está à frente do procedimento, notadamente na área da terapêutica, como na cirurgia, psicoterapia, acupuntura, fisioterapia e homeopatia. Tais procedimentos médicos são conhecidos como **operadores-dependentes**, cujos resultados estão diretamente correlacionados ao tirocínio profissional e modo de comunicação com o paciente. Na cirurgia, por exemplo, a participação do cirurgião se dá na fase do diagnóstico para indicar a necessidade de realização do ato cirúrgico, e avança na realização do ato cirúrgico propriamente dito. A confiança inspirada pelo profissional no paciente – gerando esperança no restabelecimento da saúde ou medo irrazoável no resultado do procedimento – é muito difícil de ser mensurada, sendo produto dos valores, conhecimentos e habilidades do médico na arte da comunicação médica e da cirurgia. A par do imperativo ético que não permitiria realizar incisões cirúrgicas desnecessárias em alguns pacientes enquanto outros seriam submetidos ao procedimento cirúrgico considerado como efetivo ou mais indicado para o caso, é muito difícil elaborar uma generalização confiável sobre a validade do procedimento a partir de sua realização por inúmeros cirurgiões, com diferentes históricos profissionais e experiências acumuladas, em pacientes que têm um diagnóstico similar porém podem ter variações anatômicas e outras condições clinico-metabólicas que podem afetar os resultados. Em pesquisas, não seria eticamente aceitável incluir cirurgiões que ainda não estivessem devidamente certificados como especialistas para realizar intervenções cirúrgicas nos pacientes, elevando o risco de danos aos pacientes, ou que não estivessem familiarizados com a técnica específica sob investigação.

A prescrição de medicamentos homeopáticos, notadamente em pacientes portadores de doenças crônicas, exige uma minuciosa anamnese que considere, além dos sintomas e sinais atuais, o levantamento da história biopatográfica do paciente desde o nascimento, com exposição de fatos marcantes (clíni-

cos ou psicossociais) em sua trajetória vital. Tecnicamente, nenhuma prescrição poderá ser considerada homeopática se não há uma similitude razoável entre a totalidade sintomática característica do paciente com aquela estabelecida para um determinado medicamento da matéria médica homeopática. O seu resultado depende fortemente do conhecimento técnico do prescritor sobre os medicamentos homeopáticos, da veracidade das informações que integram a matéria médica homeopática, bem como da qualidade de sua interação com o paciente e outros efeitos inespecíficos, de difícil mensuração prática. Os **efeitos inespecíficos** (correspondentes ao chamado efeito placebo ou de contexto) podem estar relacionados a fatores decorrentes da relação médico-paciente (empatia, sugestão, tranquilização, orientações para mudanças atitudinais ou de hábitos de vida, etc.), características do médico (prestígio, idade, sexo, experiência profissional, tom de voz, modo de apresentação, crenças e atitudes em relação à doença, segurança durante a consulta, etc.), local onde está sendo realizado o atendimento, características do doente (ansiedade, expectativas sobre a doença e o tratamento, adesão) e inclui as características do medicamento (cor, tamanho, forma, uso anterior bem sucedido, propaganda, etc.). Em síntese, **o resultado da atuação clínica do médico, ao se valer da homeopatia, é intensamente operador-dependente.**

É comum e natural, na prática médica homeopática, a presença de incerteza sobre o(s) medicamento(s) homeopáticos que mais se correspondem aos sintomas e sinais coletados durante a anamnese, notadamente durante a primeira consulta, não sendo inabitual o teste terapêutico de um ou mais medicamentos, isoladamente, considerados como os mais semelhantes ou específicos, e que, em nova avaliação, poderá ser substituído por outro(s) mais apropriado(s) em decorrência da evolução do paciente. Essa incerteza estrutural, inerente à prescrição do medicamento mais similar, se deve aos múltiplos fatores que condicionam a variabilidade humana, incluindo a manifestação diversificada de sintomas em pacientes com doenças similares, a percepção diferencial da totalidade sintomática com seus sintomas característicos (peculiares, incomuns) pelos médicos homeopatas, tipo de método escolhido para a seleção da totalidade sintomática que definirá a prescrição, fontes de informação na matéria médica homeopática e, por fim, ao domínio da matéria médica homeopática e experiência terapêutica homeopática do prescritor. Em estudo realizado no âmbito da lógica clínica homeopática, apresentado em 1994, houve significativa discordância entre médicos homeopatas, com mais de dez anos de experiência clínica, na identificação dos sintomas mais relevantes e do medicamento a ser prescrito após análise de cinco casos clínicos⁶².

A randomização, em ensaios clínicos, só deve ser realizada se houver, entre a comunidade médica, genuína incerteza clínica (ou equipolência) acerca dos

tratamentos a serem comparados em relação aos seus potenciais benefícios e danos. Sem equipolência, o ensaio poderá ser julgado antiético por expor pacientes a riscos desnecessários, particularmente no caso daqueles que estariam sendo alocados para o procedimento com menor chance de benefícios ou maior possibilidade de danos. Em tais situações, há espaço para a conversação com o paciente sobre a realização do ECPU, sendo utilizado apenas um dos medicamentos (ou esquema terapêutico) em cada avaliação. Dependendo das circunstâncias, os medicamentos possivelmente indicados poderão ser descritos na receita médica, cabendo ao farmacêutico responsável o sorteio e entrega da prescrição correspondente ao paciente, sendo desvelado o código das prescrições apenas após o ciclo inicial previsto, caso de fato se faça necessária outra prescrição. Se o paciente obtiver a desejada melhora clínica após a primeira prescrição, encerra-se o estudo singular, pois o foco principal não é a investigação, mas o benefício do paciente em sua assistência clínica.

Por outro lado, é relativamente frequente o atendimento clínico, por médicos especialistas em homeopatia, de pacientes com diversas comorbidades crônicas associadas, destacando-se porém uma delas que se constitui na queixa principal do doente. Tais pacientes já buscaram auxílio médico convencional, às vezes em tratamentos de longa duração realizados com diversos profissionais, sem um satisfatório resultado na perspectiva do paciente. Nessa situação, os pacientes – notadamente os mais idosos – costumam estar seguindo diversas prescrições alopáticas (polifarmácia), não sendo às vezes conveniente o imediato descarte de todas as prescrições, exigindo uma sensata seleção, progressiva, dos medicamentos a serem retirados à medida que o paciente apresentar melhoras com o uso da terapêutica homeopática. No caso, também é possível a utilização de ECPUs com o uso de medicamentos homeopáticos, associados ou não ao uso de placebo, em algum momento desde o início do tratamento, desde que o paciente esteja devidamente informado e manifeste a sua concordância. Caso seja seguro e viável, em decisão médica com a concordância do paciente, poderá ser acertada a retirada temporária, parcial ou total, de outros medicamentos então em uso, com período de pré-observação (com ou sem o uso de placebo) após a primeira consulta, iniciando-se o tratamento homeopático após nova consulta, obedecidos os parâmetros convencionais de remuneração do ato médico, devidamente aceitos pelo paciente após a correta informação. Em alguns casos, do tipo tudo ou nada, em que o médico homeopata – procurado pelo paciente ou familiares – deseja investigar os efeitos diferenciais do tratamento homeopático, poderá ser proposto o ECPU em que sempre se iniciará o tratamento pelo esquema terapêutico julgado mais benéfico ao paciente pelo médico, seguido das demais opções durante o atento acompanhamento clínico do paciente.

ASPECTOS ÉTICOS

Se ainda continua válida a metáfora, proposta por Michel Balint⁶³, do médico como o remédio mais usado na clínica e que deveria, como os medicamentos, ser conhecido em sua posologia, reações colaterais e toxicidade, com atenção especial ao **modo** como o médico prescreve e orienta o paciente em relação às condutas terapêuticas, é indisputável a superioridade ética dos ECPUs sobre os ECRs tradicionais, que pouca atenção dão aos efeitos inespecíficos em sua execução e, não raramente, descumprem o primeiro princípio geral da Declaração de Helsinque: “A Declaração de Genebra da WMA compromete o médico com as palavras ‘A saúde do meu paciente será minha primeira consideração’ e o Código Internacional de Ética Médica declara que ‘Um médico deve agir no melhor interesse do paciente quando fornecer cuidados médicos’⁶⁴.”

O CFM, na Recomendação nº 1/2016 sobre o processo de obtenção de consentimento livre e esclarecido na assistência médica, definiu que o consentimento livre e esclarecido consiste no ato de decisão, concordância e aprovação do paciente ou de seu representante, após a necessária informação e explicações, sob a responsabilidade do médico, a respeito dos procedimentos diagnósticos ou terapêuticos que lhe são indicados, adiantando que as informações e os esclarecimentos do médico, na obtenção do consentimento do paciente, são fundamentais para que o processo ocorra livre de influência ou vício⁶⁵. Para o CFM, deve ser efetivado o esclarecimento claro, pertinente e suficiente sobre justificativas, objetivos esperados, benefícios, riscos, efeitos colaterais, complicações, duração, cuidados e outros aspectos específicos inerentes aos cuidados assistenciais do paciente, após o que se obteria um consentimento livre, e a decisão segura, do paciente para a realização de procedimentos médicos. Reconhece o CFM que a forma verbal é convencionalmente a mais utilizada, para obtenção de consentimento, na maioria dos procedimentos realizados, recomendando ainda que seja registrado em prontuário a anuência do paciente ou responsável legal. Ademais, também recomenda eventual elaboração escrita de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em linguagem clara e compreensível ao paciente sobre os procedimentos e possíveis consequências.

O Parecer CFM nº 2/2016 é claro sobre a responsabilidade do médico ao decidir pelo uso de medicamentos off label e a não-competência de Comitês de Ética em Pesquisa vinculadas ao Sistema CEP/CONEP, ou de Comissões de Ética Médica vinculadas aos Conselhos Regionais, na emissão de juízos de valor sobre o seu emprego pelo médico⁶⁶. De acordo com o supracitado parecer, “os procedimentos médicos off label são aqueles em que se utilizam materiais ou fármacos fora das indicações em bula ou protocolos, e sua indicação e prescrição são de responsabilidade

do médico. Não compete às Comissões de Ética emitir juízo de valor sobre o uso de off label”. É certo que a prescrição médica de medicamentos utilizados em indicações não aprovadas (uso *off label*) é frequente em populações eticamente mais vulneráveis (crianças, idosos, pacientes com transtornos mentais), em que o zelo ético e a ponderação de riscos impõem critérios de inclusão e exclusão restritivos. Tanto o CFM como a ANVISA concordam que o uso *off label* de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve, uma vez que não está embasado em provas científicas robustas. Este entendimento foi notoriamente reforçado durante a recente pandemia, tendo o CFM, em seu Parecer nº 4/2020, fundamentado a decisão com base no princípio da autonomia do médico e valorização da relação médico-paciente⁶⁷, anotando que esta deve ser “a mais próxima possível, com o objetivo de oferecer ao doente o melhor tratamento médico disponível no momento”.

Ressalte-se, a propósito, a **patente superioridade**, em termos éticos, de um consentimento firmado diretamente entre o paciente com o médico que foi por ele escolhido para assistência, ou que o acompanha regularmente em suas consultas no Sistema Único de Saúde – como se dá nos ECPUs - com um outro firmado no âmbito de um protocolo de pesquisa clínica, aprovado genericamente por Comitês de Ética em Pesquisa, em que o paciente será, na maior parte das vezes, tratado por profissionais – às vezes diferentes ao longo do estudo - que não o têm acompanhado regularmente e que, não raro, apenas observam se o paciente satisfaz os critérios de inclusão e exclusão para seguir fielmente os procedimentos previstos no protocolo. Em estudos clínicos usuais, o paciente-participante costuma ser tratado como mero objeto de investigação, sem a existência do necessário diálogo entre o médico que executa os procedimentos de pesquisa (evitando ao máximo a incidência de efeitos não-específicos) e o paciente, descaracterizando, em princípio, a boa relação médico-paciente, que tem efeitos terapêuticos benéficos. Ao final da pesquisa, o paciente é sistematicamente desligado dos seus cuidadores-pesquisadores, às vezes sem ter acesso ao medicamento que o estava beneficiando. Essa situação jamais ocorreria em estudos singulares, **centrada no vínculo do médico com o paciente**, com foco nos melhores resultados possíveis, observáveis continuamente de forma atenta pelos envolvidos.

Caso o médico entenda que os resultados do tratamento, num contexto de estudo singular, merecem ser divulgados, deverá obter a anuência expressa (termo de consentimento assinado) do paciente para tal fim – inclusive mostrando o artigo para que se certifique que não será identificado - uma vez que o estudo não foi especificamente planejado com tal propósito, e informar os editores, sem identificação do paciente, do consentimento obtido por escrito. Esta tem sido a posição do *Commmitee on Publica-*

*tion Ethics*⁶⁸ e das revistas médicas internacionais e nacionais, inclusive daquelas dedicadas à área de ética médica⁶⁹. Em termos comparativos, o TCLE firmado em ECRs convencionais se assemelha mais a contratos de adesão em relação ao consentimento firmado em ECPUs, pois não poderá ser individualizado para cada participante de pesquisa, tendo sido escrito unilateralmente pelo pesquisador responsável, cabendo ao participante da pesquisa aceitar, ou não, as condições nele descritas, sem possibilidade de qualquer modificação, o que não se dá no consentimento em ensaios singulares sem a intenção primária de gerar conhecimento generalizável.

O medicamento homeopático é legalmente aprovado no Brasil, com regras claras para sua fabricação e descritas na Farmacopéia Homeopática Brasileira⁷⁰. Cabe ao médico homeopata, portanto, a escolha de um ou mais medicamentos, em situação de incerteza clínica, para prover o melhor tratamento em sua especialidade ao paciente que o consulta. Diferentemente dos medicamentos alopáticos, aprovados na ANVISA para indicações nosológicas específicas, os medicamentos homeopáticos cobrem um espectro de

ação muito mais amplo, não sendo incomum a atuação de um único medicamento na resolução ou melhoria de muitos problemas de saúde que estão simultaneamente presentes, em diferentes sistemas orgânicos ou na esfera mental, num mesmo paciente. Adite-se, no caso de ECPUs em homeopatia a alternativa de explicação oral, com referência no prontuário, e registro ou comprovante de ciência do próprio paciente no prontuário. Não se deve olvidar, porém, que “cabe ao médico, no desempenho do seu papel profissional, informar adequadamente o paciente sobre os atos médicos indicados, obter seu consentimento, preservar os sigilos das informações coletadas na assistência, acompanhar atentamente a evolução do paciente, manter-se atualizado e abster-se de abuso de poder ou desvio de finalidade”⁷¹, sendo a autonomia da prescrição médica uma de suas prerrogativas.

Além de ser na prática inviável, não há necessidade de submissão de protocolos específicos de pesquisa clínica para apreciação pelo Sistema CEP/CONEP, no âmbito da assistência médica homeopática – ou mesmo alopática, em uso off label de fármacos – com

Quadro 4. Semelhanças e diferenças entre EPHs e ensaios clínicos fase 1

	Ensaio patogenético homeopático	Ensaio clínico de fase 1
CARACTERÍSTICAS DIFERENCIAIS	<ul style="list-style-type: none"> ● Uso de doses sub-materiais ou ultramoleculares de substâncias potencialmente tóxicas ou patogênicas, comumente com efeitos tóxicos bem conhecidos. ● Expectativa de que o ensaio irá produzir sintomas e assim gerar novas indicações para uso clínico do medicamento homeopático. ● Quanto mais fidedignos os sintomas, melhor ● Alto nível de detalhes para cada sintoma relatado ● Tendência a produzir reações de tipo B (imprevisíveis, idiossincráticas), mas sem efeitos potenciais sérios 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Primeiro teste de drogas novas em humanos ■ Delineado principalmente para reduzir o risco de toxicidade severa e evitar a confusão dos efeitos farmacológicos com os da doença; também para avaliar a farmacocinética. ■ Monitoramento rigoroso das mudanças objetivas (testes laboratoriais). ■ Quanto menos sintomas, melhor. ■ Sintomas grosseiros, baixa atenção para modalidades ou sintomatologia detalhada. ■ Pode prover dados sobre sintomas tóxicos que podem ser usados pela homeopatia. ■ Tende a produzir reações de tipo A (dose-dependentes, comuns).
CARACTERÍSTICAS COMUNS	<ul style="list-style-type: none"> ● Voluntários não-pacientes. ● Observação de mudanças subjetivas e objetivas produzidas nos voluntários pela droga ou medicamento (reações toxicológicas ou efeitos patogenéticos). ● Resultados múltiplos ou mais específicos (ensaios exploratórios inicialmente). ● Experimento controlado (desenhos diferentes, comumente com alocação não igual de indivíduos nos dois grupos). ● Fase necessária para futura prescrição de droga ou medicamento pelos médicos. ● Pequeno número de indivíduos (20-100). 	

utilização de medicamentos listados na Farmacopéia Homeopática Brasileira, aprovada pela ANVISA, pois o foco está voltado para a otimização do cuidado clínico, sem monitoramento dos órgãos reguladores da ética em pesquisa ou das agências reguladoras de medicamentos. É uma decisão médica autônoma assegurada pelas prerrogativas profissionais, em função do contexto clínico do paciente, sob inteira responsabilidade do prescritor. Entretanto, se o objetivo primário do ECPU for produzir conhecimento generalizável para ajudar decisões terapêuticas futuras em outros pacientes – notadamente com a adição vários casos para análises estatísticas - o entendimento corrente é de que o estudo seja considerado como pesquisa, com cumprimento das normas éticas vigentes^{72,73}, além do seu cadastro em plataformas de registro de ensaios clínicos, como o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

INDICAÇÕES EM PESQUISA CLÍNICA

Além da indicação em estudos de avaliação da segurança, efetividade e eficácia de tratamentos medicamentosos, os ECPUs podem ser também realizados no âmbito de teste de estudos clínicos com medicamentos, em suas diversas fases de desenvolvimento. Com base em vários ensaios n-de-1 realizados pelo seu grupo, Guyatt e colaboradores⁷⁴, ainda em 1990, propuseram o seu emprego no processo de pré-aprovação de medicamentos junto às agências reguladoras, antes de dispendiosos estudos com alto número de participantes, pois reduziria os custos, poderia avaliar mais precocemente a eficácia e identificar os preditores de resposta ao fármaco. O alto custo assumido pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de novas terapias biológicas também tem sido lembrado para oportunizar a realização de ensaios n-de-1 como uma terceira via⁷⁵. Novas indicações têm sido propostas para os ECPUs, como no caso de condições para as quais não há tratamentos reconhecidamente aceitos e/ou para tratamentos com um alvo específico face a uma doença ultrarara ou específica mutação, independentemente de ser um quadro crônico ou estável⁷⁶. Além das considerações acima, razões de ordem ética e humanitária depõem a favor do maior emprego de ECPUs, inclusive na fase 1, pois exporia um número menor de doentes aos riscos corriqueiros regularmente em ensaios clínicos ao tempo em que tentaria otimizar o seu tratamento.

O processo atual de aprovação de medicamentos, globalmente, envolve três fases de testes clínicos (mais estudos de pós-marketing). Os testes da fase 1 usam alguns voluntários normais primeiramente para avaliar a tolerância de uma nova droga (escala de dosagem segura e exclusão de quaisquer reações extremamente tóxicas comuns e peculiares aos humanos) e obter dados básicos de farmacocinética. Na homeopatia, eles são conhecidos como ensaios pato-

genéticos homeopáticos (EPH), constituindo um dos pilares em que se sustenta a homeopatia, com contínua evolução em seus métodos de execução⁷⁷. Os EPHs e os testes clínicos fase 1 têm semelhanças e também diferenças que variam dos objetivos à mensuração dos efeitos nos indivíduos. O quadro 4 resume algumas das características comuns e diferenciais entre EPHs e testes clínicos fase 1.

Da mesma maneira que há fases diferentes para testes clínicos de drogas, também é possível projetar tipos diferentes de EPHs com funções particulares, como por exemplo ensaios exploratórios versus confirmatórios. Estudos exploratórios seriam aqueles executados com uma substância sobre a qual não se dispõe de informações toxicológicas ou essas são muito escassas. Estudos confirmatórios poderão ser conduzidos em medicamentos largamente estudados e aplicados na prática clínica, incluindo participantes aparentemente saudáveis que poderiam se enquadrar mais no tipo constitucional do medicamento. Por outro lado, dados derivados de testes clínicos na fase 1 com fármacos que foram rejeitados em face de sua toxicidade – ou mesmo aprovados para as fases seguintes, por mostrarem muitos benefícios que superaram os efeitos tóxicos - podem alimentar um ensaio patogenético homeopático, focado na observação cuidadosa de sintomas e sinais diferenciais que porventura venham a surgir com o uso em diluições homeopáticas do produto. Mais importante do que a quantidade de efeitos patogenéticos obtidos nos EPHs é a qualidade e o grau de verosimilhança que os mesmos irão conferir às futuras prescrições homeopáticas.

Na área homeopática, a proposta de utilização de ensaios n-de-1 remonta ainda a 1990, em tese de livre-docência sobre lógica clínica homeopática⁷⁸. Apesar de incipiente, tem surgido nos últimos anos uma produção de artigos com comentários sobre a oportunidade do seu uso em homeopatia⁷⁹, proposta de protocolo de estudo clínico⁸⁰ de ECPU ou mesmo relato de estudo de viabilidade com o uso de medicamentos homeopáticos⁸¹. O uso de múltiplos cruzamentos comparando placebo com medicamento homeopático foi feito ainda em 1996, em EPH de dois medicamentos homeopáticos conduzido em 20 voluntários, sendo aplicado ao final um índice patogenético homeopático para decisão de inclusão dos sintomas coletados durante o estudo⁸². Em pesquisa clínica – diferentemente de ensaios para otimização do tratamento individual - deverá ser obrigatoriamente proposto o projeto de pesquisa para aprovação por comitês de ética em pesquisa, mesmo no caso de EPHs que se valem de medicamentos diluídos e reconhecidamente seguros. Entretanto, parece admissível, nessa hipótese, a submissão e aprovação de um projeto-matriz com vários projetos similares de testes patogenéticos de medicamentos homeopáticos, acima de uma determinada diluição, por um mesmo Comitê de Ética em Pesquisa que acompanha o trabalho dos

pesquisadores, em nome da eficiência e agilização da pesquisa em homeopatia. Apesar de algumas zonas cinzentas, é possível traçar uma linha divisória entre cuidados clínicos e projetos de pesquisa clínica. A submissão de um projeto de pesquisa ao Sistema CEP/CONEP, no Brasil, pressupõe a atuação de um órgão que atuará para proteção dos participantes de pesquisas, evitando a exploração e preservando o respeito e dignidade devidos aos participantes. O Sistema CEP/CONEP pondera sobre os eventuais riscos e benefícios previstos no projeto de pesquisa, além dos aspectos metodológicos envolvidos no estudo e as condições de sua realização pelos proponentes. Portanto, é essencial a submissão dos projetos de pesquisa, que em tese deveriam ser acompanhados de perto pelo Sistema CEP/CONEP.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A medicina, em todos os seus ramos, apresenta duas facetas que se complementam. Ao mesmo tempo é uma ciência (ditada pela semelhança existente entre os seres humanos, permitindo generalizações) e uma arte (conformada pela variabilidade e unicidade dos seres humanos, exigindo soluções individualizadas). Entretanto, existem situações simples e complexas no exercício da medicina que podem provocar maior ou menor incerteza clínica nas decisões e, por conseguinte, maior ou menor concordância/discordância entre os profissionais, exigindo respostas mais precisas apesar da complexidade intrínseca às decisões médicas, pautadas por incertezas no conhecimento e tecnologias correntes, nos doentes com suas peculiaridades e na singular proficiência dos médicos, com diferenciados valores, crenças, experiência, habilidades e domínio da literatura médica.

O conhecimento científico, decorrente da aplicação de um método ou caminho racionalmente escolhido, é contingente e falível. Não existem verdades últimas na ciência, e muito menos na medicina, pois o conhecimento está sempre em evolução. Argumentos podem e devem ser construídos contra idéias e práticas dominantes em medicina, se realmente o fim é progredir cientificamente e melhorar os resultados para benefício dos pacientes. No entanto, a busca da verdade em medicina, ainda que transitória, merece ser pautada primeiramente pelo respeito aos direitos do paciente e atendimento às suas necessidades de saúde, acima de qualquer outro interesse oculto.

Os procedimentos de avaliação de terapêuticas médicas devem ser calibrados para responder adequadamente às questões postas por estratégias de cura que têm um legítimo foco na individualização terapêutica em cada caso (como se dá na homeopatia) mas também devem contemplar a aplicação de modelos pré-validados para terapêuticas que se assentam no pressuposto da similaridade entre os seres humanos (como na terapêutica farmacológica). A ho-

meopatia privilegia a linguagem como importante acesso aos problemas clínicos do sujeito, permitindo que expresse a “modalidade das suas queixas e sofrimentos, com contexto e características individuais, sem que isso exclua qualquer outra forma de praticar a Medicina”⁸³. Apesar de todos os avanços, a exigência de racionalidade na prática médica não impede que significativa parcela das intervenções médicas hoje realizadas ainda não disponha de provas científicas consistentes e suficientes que recomendem o seu uso eficaz e seguro em pacientes singulares, considerados em sua integralidade⁸⁴.

Em editorial do Lancet⁸⁵, afirmou-se que a “tolerância da incerteza é uma habilidade necessária para efetivo cuidado – e auto-preservação – como médico”, completando ainda que ela poderia também melhorar a aprendizagem experiencial. Não há uma única, ou exclusiva, melhor maneira de produzir provas científicas no complexo e diversificado campo médico, sendo pouco racional – e razoável – a imposição acrítica de propostas fechadas de tratamento clínico ou de investigação que deixem de considerar a individualidade do ser humano e tentam, por outro lado, ajustar diferentes necessidades e expectativas dos usuários àquelas decididas pelos produtores do cuidado clínico ou do conhecimento médico.

A discutida “crise da replicabilidade” dos achados de pesquisa nas ciências comportamentais e da saúde refletem tanto as incertezas derivadas da variabilidade dos agentes envolvidos (pesquisadores e participantes) como a falta de transparência e abertura na ciência, sendo advogadas práticas universais de ciência aberta (pré-registro dos protocolos, acesso aos dados gerados e técnicas de análise) e de transparência⁸⁶. Ao invés da perspectiva de sistema fechado que ainda resiste na produção do conhecimento biomédico, há que se ampliar a concepção de que o conhecimento produzido em ensaios clínicos, com a colaboração de seres humanos, como participantes supostamente informados e esclarecidos, pertence a toda humanidade, sendo portanto imperativa a adoção da perspectiva de sistema aberto na difusão do modo de produção e comunicação dos resultados à sociedade.

Ao sumarizar a história e o desenvolvimento dos estudos n-de-1, Mirza e colaboradores⁸⁷ ressaltaram que os ensaios n-de-1 são particularmente ajustáveis aos emergentes interesses na pesquisa centrada no paciente e na medicina de “precisão” ou “personalizada”. Adiantaram que oferecem uma abordagem baseada em provas para o cuidado personalizado, ajudando a decidir quais opções terapêuticas podem ser mais apropriadas e empregando um processo que fortalece o relacionamento médico-paciente, ao mesmo tempo que empodera o paciente ao engajá-lo em decisões sobre sua saúde. Recursos tecnológicos – e técnicas estatísticas para análise – estão disponíveis, e com a crescente utilização de grandes bancos de dados é possível que o uso mais consistente de ECPUs possa ajudar a melhorar o cuidado clínico e avançar

o conhecimento médico, notadamente em terapêuticas que, em sua origem, conectam diretamente os sintomas e sinais expressos pelo paciente com o tratamento a ser oferecido, como é o caso da homeopatia, com impacto direto na saúde do paciente e sustentabilidade global.

Agradecimentos

Ao Drs. Eneas Faleiros, Otávio Clark, Paulo Rosenbaum e Plínio Monteiro pelos comentários à versão preliminar

Declaração de conflito de interesses

Não há conflito de interesses do autor

RESUMO

O ensaio clínico de pacientes únicos (ECPU/ensaio n-de-1) consiste na observação sistemática de condutas terapêuticas adotadas para otimizar o restabelecimento da saúde em um único paciente, com múltiplos cruzamentos ao longo do tratamento, podendo ter adicionalmente propósito de pesquisa clínica. Foi proposto há décadas e tem sido mais utilizado nas áreas de psicologia clínica, recebendo maior atenção em estudos médicos nos últimos anos. Embora seja considerado como o tipo de estudo com maior força para tomada de decisões terapêuticas, ainda são escassas as publicações sobre o seu emprego em medicina. Este artigo aborda as possibilidades dos ECPUs na avaliação dos resultados clínicos da homeopatia, explorando seus aspectos metodológicos, éticos e educacionais característicos em comparação aos ensaios clínicos randomizados tradicionais. Em pesquisa clínica, diferentemente dos ensaios convencionais, os ECPUs permitem a participação mais direta do paciente na escolha dos procedimentos e acompanhamento dos resultados, com possibilidade de alterações imediatas e sem que seja necessária sua exclusão do estudo, além de implicações de ordem econômica, política e ética. Podem ser utilizados no teste de medicamentos usados de modo off label, sem as restrições impostas à inclusão de pacientes vulneráveis nos estudos clínicos habituais, com excessiva artificialização no delineamento experimental. Poderiam ser ainda adotados nas diversas fases de teste clínico dos medicamentos, reduzindo a exposição de grande número de participantes aos riscos da pesquisa e baixa margem de extrapolação clínica dos resultados ao conjunto da população. Em homeopatia, podem ajudar a aprimorar o conhecimento dos medicamentos já em uso ou a melhor detectar os efeitos de novas substâncias testadas em ensaios patogênicos homeopáticos. Em função do seu propósito principal de otimização do tratamento individual – e do alinhamento com os princípios éticos da autonomia e beneficência associados à prática da medicina centrada-no-paciente ou de precisão – podem ser desenvolvidos em conjunto com o paciente e familiares, sem a obrigatoriedade de aprovação prévia por Comissões de Ética Médica ou Comitês de Ética em Pesquisa.

ABSTRACT

The single-patient clinical trial (n-of-1 trial) is primarily designed to systematically observe outcomes from different therapeutic options to optimize the restoration of health in a single patient, with multiple crossovers throughout the treatment. They may additionally have a clinical research purpose. They have been proposed for decades and were mostly used in clinical psychology, receiving greater attention in medical studies in recent years. Although it is considered the type of study with the greatest strength for therapeutic decision-making, there are still few publications with its application in medicine. This article discusses the possibilities of single-patient clinical trials in assessing homeopathy outcomes, exploring their characteristic methodological, educational

and ethical aspects compared to traditional randomized clinical trials. In clinical research, unlike conventional trials, single-patient clinical trials allow for more direct patient participation in choosing procedures and monitoring results, with the possibility of immediate changes without the need for their exclusion from the study, in addition to economic, political and ethical implications. They can be used in testing off-label drugs without the restrictions imposed on the inclusion of vulnerable patients in usual clinical studies, with excessive artificiality in the experimental design. They could also be adopted in the various clinical trial phases of drugs, reducing the exposure of many participants to the risks of research and low margin of clinical extrapolation of the results to the entire population. In homeopathy, they can help refine the knowledge of medications already in use or better detect the effects of new substances tested in homeopathic pathogenetic trials. Due to their purpose of optimizing individual treatment – and alignment with the principles of patient-centered or precision medicine – they can be developed jointly with the patient and her family without the mandatory prior approval by Medical Ethics Committees or Research Ethics Committees.

REFERÊNCIAS

- Dantas F. Casos clínicos em homeopatia: Diretrizes para publicação. *Rev Homeopatia* 2007; 70:79-84
- Kazdin AE. *Single-Case Research Designs: Methods for Clinical and Applied Settings*. New York: Oxford University Press, 1982.
- Kazdin, AE. *Research design in clinical psychology*. 2 ed. Boston: Allyn & Bacon, 1992. p.151-2
- Guyatt G, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Naylor CD, Wilson MC, et al. Users' guide to the medical literature: XXV. Evidence-based Medicine: principles for applying the users' guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000; 284: 1290–1296.
- Hogben L and Sim M. The self-controlled and self-recorded clinical trial for low-grade morbidity. *Br J Prev Soc Med* 1953; 7: 163–179.
- Guyatt GH, Sackett D, Taylor DW et al: Determining optimal therapy - randomized trials in individual patients. *N Engl J Med* 1986; 314: 889-892
- Guyatt G, Sackett D, Adachi J, Roberts R, Chong J, Rosenbloom D, Keller J. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ*. 1988;139(6):497-503.
- OCEBM Levels of Evidence Working Group. Explanation of the 2011 OCEBM Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf> (quadro) e <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocbm-levels-of-evidence> (acessado em 06/11/2023).
- Guyatt G, Keller J, Jaeschke R, Rosenbloom D, Adachi JD, Newhouse MT. The N-of-1 randomized controlled trial: Clinical usefulness. Our three-year experience. *Annals of Internal Medicine* 1990; 112:293–9.
- Basilisco G; Italian Society of Neurogastroenterology Motility (SIN-GEM) Study Group. Patient dissatisfaction with medical therapy for chronic constipation or irritable bowel syndrome with constipation: analysis of N-of-1 prospective trials in 81 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Mar;51(6):629-636. doi: 10.1111/apt.15657.
- Duggan CM, Mitchell G, Nikles CJ, et al. Managing ADHD in general practice. N-of-1 trials can help! *Australian Family Physician* 2000;29:1205–1209
- Punja S, Xu D, Schmid CH, Hartling L, Urichuk L, Nikles CJ, Vohra S. N-of-1 trials can be aggregated to generate group mean treatment effects: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2016 Aug;76:65-75. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.03.026.
- Benhamou PY, Lablanche S, Vambergue A, Doron M, Franc S, Charpentier G. Patients with highly unstable type 1 diabetes eligible for islet transplantation can be managed with a closed-loop insulin delivery system: A series of N-of-1 randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Jan;23(1):186-194. doi: 10.1111/dom.14214.
- Kronish IM, Hampsey M, Falzon L, Konrad B, Davidson KW. Personalized (N-of-1) Trials for Depression: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2018 Jun;38(3):218-225. doi: 10.1097/JCP.0000000000000864.
- Jansen IH, Olde Rikkert MG, Hulsbos HA, Hoefnagels WH. Toward individualized evidence-based medicine: five “N of 1” trials of me-

- thylphenidate in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Apr;49(4):474-6. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49092.x.
16. Coxeter PD, Schluter PJ, Eastwood HL, Nikles CJ, Glasziou PP. Valerian does not appear to reduce symptoms for patients with chronic insomnia in general practice using a series of randomised n-of-1 trials. *Complement Ther Med.* 2003 Dec;11(4):215-22. doi: 10.1016/s0965-2299(03)00122-5.
 17. Jaeschke R, Adachi J, Guyatt G, et al. Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *Journal of Rheumatology* 1991;18:447-451.
 18. March L, Irwig L, Schwarz J, et al. N-of-1 trials comparing a nonsteroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. *British Medical Journal* 1994;309:1041-1045.
 19. Pope JE, Prashker M, Anderson J. The efficacy and cost effectiveness of N-of-1 studies with diclofenac compared to standard treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis. *Journal of Rheumatology* 2004;31:140-149.
 20. Yelland MJ, Poulos CJ, Pillars PI, Bashford GM, Nikles CJ, Sturtevant JM, et al. N-of-1 randomized trials to assess the efficacy of gabapentin for chronic neuropathic pain. *Pain Med* 2009; 10: 754-761.
 21. Kravitz RL, Schmid CH, Marois M, Wilsey B, Ward D, Hays RD, Duan N, Wang Y, MacDonald S, Jerant A, Servadio JL, Haddad D, Sim I. Effect of Mobile Device-Supported Single-Patient Multi-crossover Trials on Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018 Oct 1;178(10):1368-1377.
 22. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia.* 2004 May;59(5):440-52. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03674.x
 23. Jackson A, MacPherson H, Hahn S. Acupuncture for tinnitus: A series of six n=1 controlled trials. *Comp Ther in Med* 2006;4:39-46.
 24. Marcus GM, Modrow MF, Schmid CH, Sigona K, Nah G, Yang J, et al. Individualized Studies of Triggers of Paroxysmal Atrial Fibrillation: The I-STOP-AFib Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7(2):167-74.
 25. Samuel JP, Bell CS, Samuels JA, Rajan C, Walton AK, Green C, Tyson JE. N-of-1 Trials vs. Usual Care in Children With Hypertension: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Am J Hypertens.* 2023 Feb 13;36(2):126-132. doi: 10.1093/ajh/hpac117.
 26. Samuel JP, Tyson JE, Green C, Bell CS, Pedroza C, Molony D, Samuels J. Treating Hypertension in Children With n-of-1 Trials. *Pediatrics.* 2019 Apr;143(4):e20181818. doi: 10.1542/peds.2018-1818.
 27. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, Donner A. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest.* 1999 Jan;115(1):38-48.
 28. Woodfield R, Goodyear-Smith F, Arroll B. N-of-1 trials of quinine efficacy in skeletal muscle cramps of the leg. *Br J Gen Pract.* 2005 Mar;55(512):181-5.
 29. Herrett E, Williamson E, Brack K, Beaumont D, Perkins A, Thayne A, Shakur-Still H, Roberts I, Prowse D, Goldacre B, van Staa T, MacDonald TM, Armitage J, Wimborne J, Melrose P, Singh J, Brooks L, Moore M, Hoffman M, Smeeth L; StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ.* 2021 Feb 24;372:n135. doi: 10.1136/bmj.n135.
 30. Allman-Farinelli M, Boljevac B, Vuong T, Hekler E. Nutrition-Related N-of-1 Studies Warrant Further Research to Provide Evidence for Dietitians to Practice Personalized (Precision) Medical Nutrition Therapy: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023 Apr 4;15(7):1756. doi: 10.3390/nu15071756.
 31. Goyal P, Safford MM, Hillmer SN, Steinman MA, Matlock DD, Maurer MS, Lachs MS, Kronish IM. N-of-1 trials to facilitate evidence-based deprescribing: Rationale and case study. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Oct;88(10):4460-4473. doi: 10.1111/bcp.15442.
 32. Defelippe VM, J M W van Thiel G, Otte WM, Schutgens REG, Stunnenberg B, Cross HJ, O'Callaghan F, De Giorgis V, Jansen FE, Perucca E, Brilstra EH, Braun KPJ. Toward responsible clinical n-of-1 strategies for rare diseases. *Drug Discov Today.* 2023 Oct;28(10):103688. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103688.
 33. Kyr M, Svobodnik A, Stepanova R, Hejnova R. N-of-1 Trials in Pediatric Oncology: From a Population-Based Approach to Personalized Medicine—A Review. *Cancers* 2021, 13, 5428. <https://doi.org/10.3390/cancers13215428>
 34. Vohra S, Shamseer L, Sampson M, et al, CENT Group. CONSORT extension for reporting n-of-1 trials (CENT) 2015 statement. *BMJ* 2015;350:h1738. doi:10.1136/bmj.h1738
 35. Porcino AJ, Shamseer L, Chan AW, Kravitz RL, Orkin A, Punja S, Ravaud P, Schmid CH, Vohra S; SPENT group. SPIRIT extension and elaboration for n-of-1 trials: SPENT 2019 checklist. *BMJ.* 2020 Feb 27;368:m122. doi: 10.1136/bmj.m122.
 36. Smith J, Yelland M and Del Mar C. Single patient open trials (SPOTs). In: Nikles J and Mitchell G (eds) *The Essential Guide to N-of-1 trials in Health.* Dordrecht: Springer, 2015, pp.195-209.
 37. Zucker DR, Ruthazer R, Schmid CH. Individual (N-of-1) trials can be combined to give population comparative treatment effect estimates: methodologic considerations. *J Clin Epidemiol.* 2010 Dec;63(12):1312-23. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.020.
 38. Rutten AL, Stolper CF, Lugten RF, Barthels RW. Repertory and likelihood ratio: time for structural changes. *Homeopathy.* 2004 Jul;93(3):120-4. doi: 10.1016/j.homp.2004.04.005.
 39. Eizayaga JE, Waisse S, Rutten L, Klein-Laansma C, Motura A. Prevalence and Likelihood Ratio of Six Objective Signs among Good Responders to Natrum muriaticum: Multi-centre Observational Assessment. *Homeopathy.* 2021 Feb;110(1):36-41. doi: 10.1055/s-0040-1716395.
 40. Dantas F, Fisher P, Walach H, Wieland F, Rastogi DP, Teixeira H, Koster D, Jansen JP, Eizayaga J, Alvarez ME, Marim M, Belon P, Weckx LL. A systematic review of the quality of homeopathic pathogenetic trials published from 1945 to 1995. *Homeopathy.* 2007 Jan;96(1):4-16. doi: 10.1016/j.homp.2006.11.005.
 41. Rutten AL, Stolper CF, Lugten RF, Barthels RW. Statistical analysis of six repertory rubrics after prospective assessment applying Bayes' theorem. *Homeopathy.* 2009 Jan;98(1):26-34. doi: 10.1016/j.homp.2008.11.012.
 42. Avins AL, Bent S, Neuhaus JM. Use of an embedded N-of-1 trial to improve adherence and increase information from a clinical study. *Contemp Clin Trials.* 2005 Jun;26(3):397-401. doi: 10.1016/j.cct.2005.02.004.
 43. Samuel JP, Wootton SH, Holder T, Molony D. A scoping review of randomized trials assessing the impact of n-of-1 trials on clinical outcomes. *PLoS One.* 2022 Jun 2;17(6):e0269387. doi: 10.1371/journal.pone.0269387.
 44. Ebell MH, Barry HC, Slawson DC, Shaughnessy AF. Finding POEMs in the medical literature. *J Fam Pract.* 1999; 48:350-5.
 45. Fortin M, Dionne J, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L. Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *The Annals of Family Medicine* 2006;4(2):104-108.
 46. Rothwell PM. External validity of randomized controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?" *The Lancet* 2005; 365(9453):82-93.
 47. Duncan B, Ables AZ. Do drug treatment POEMs report data in clinically useful ways? *J Fam Pract.* 2013 Feb;62(2):E1-5. PMID: 23405382.
 48. Shadish WR, Rindskopf DM, Boyajian JG. Single-case experimental design yielded an effect estimate corresponding to a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol.* 2016 Aug;76:82-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.035.
 49. Dantas F. Avaliação de resultados terapêuticos da homeopatia: uma proposta para a realidade brasileira. *Revista de Homeopatia* 2003; 68(1-2):47-62
 50. Dantas de Oliveira, F.J. **Prospective Systematic Data Collection in Early COVID-19 Patients: A Protocol for Individualized Treatment and Outcomes Research.** *Preprints* 2020, 2020070529. <https://doi.org/10.20944/preprints202007.0529.v1> (acesso em 08/11/2023)
 51. Kravitz RL, Schmid CH, Marois M, Wilsey B, Ward D, Hays RD, et al. Effect of Mobile Device-Supported Single-Patient Multi-crossover Trials on Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(10):1368-77.
 52. Odineal DD, Marois MT, Ward D, Schmid CH, Cabrera R, Sim I, et al. Effect of Mobile Device-Assisted N-of-1 Trial Participation on Analgesic Prescribing for Chronic Pain: Randomized Controlled Trial. *J Gen Intern Med.* 2020;35(1):102-11.
 53. Pratap A, Neto EC, Snyder P, Stepnowsky C, Elhadad N, Grant D, et al. Indicators of retention in remote digital health studies: a cross-study evaluation of 100,000 participants. *NPJ Digit Med.* 2020;3:21.
 54. Dantas F. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet.* 2005 Dec 17;366(9503):2083; author reply 2083-6. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67880-4.

55. Teixeira H, Dantas F. O Bom Médico. R. Bras. Educ. Med. 1997; 21: 39-46
56. Schoenthaler A, Kalet A, Nicholson J, Lipkin M Jr. Does improving patient-practitioner communication improve clinical outcomes in patients with cardiovascular diseases? A systematic review of the evidence. Patient Educ Couns. 2014 Jul;96(1):3-12. doi: 10.1016/j.pec.2014.04.006.
57. Dantas F. A Relação Médico-Paciente em Clínica Médica. In: A Relação com o Paciente: Teoria, Ensino e Prática. Guanabara Koogan 2003
58. Dantas F, Lopes AC. Medicina Embasada na Competência. Rev Bras Clin Terap 2002; 28(3):88-90.
59. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to practice & teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997. p.2
60. Sackett D, Rosenberg W, Gray J, Haynes R, Richardson W. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *British Medical Journal* 1996; 312(7023):71-2.
61. Sackett, D L. The sins of expertness and a proposal for redemption. *BMJ*, 2000; 320:1283.
62. Porto CC, Dantas F. Uma equação matemática para a arte clínica: $AC = E [MBE + (MBV)^2]$. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica 2003; 1(2):33-34.
63. Dantas F. Lógica clínica homeopática: A questão da discordância clínica entre médicos homeopatas. Anais do IV Congresso da OMHI, Paris-França, 1994.
64. Balint M. O médico, seu paciente e a doença. Rio de Janeiro: Atheneu, 1975.
65. World Medical Association. Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial: Princípios Éticos para Pesquisa Médica envolvendo Seres Humanos. [tradução do Dr. Miguel Roberto Jorgel]. Disponível em <https://bit.ly/32yJPKD>
66. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Recomendação CFM nº 1/2016. Dispõe sobre o processo de obtenção de consentimento livre e esclarecido na assistência médica. Disponível em: https://portal.cfm.org.br/images/Recomendacoes/1_2016.pdf (acesso em 08/11/2023).
67. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Parecer CFM nº 2/2016. Prescrição de medicamentos off label e Resolução CFM nº 1.982/12. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2016/2> (acesso em 08/11/2023)
68. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4> (acesso em 08/11/2023)
69. Committee on Publication Ethics. Journals' Best Practices for ensuring consent for publishing medical case reports: guidance from COPE. Doi: <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.6> Disponível em: https://publicationethics.org/sites/default/files/Best_Practices_for_Ensuring_Consent_for_Publishing_Medical_Case_Reports_guidance_from_COPE.pdf (acesso em 08/11/2023)
70. BMC Medical Ethics. Submission guidelines: Preparing your manuscript (case report). Disponível em: <https://bmcmedethics.biomedcentral.com/submission-guidelines/preparing-your-manuscript/case-report> (acesso em 08/11/2023).
71. Brasil. Ministério da Saúde. Farmacopeia Homeopática Brasileira. 3 ed., 2011. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-homeopatica/arquivos/8048json-file-1> (acesso em 08/11/2023).
72. Dantas F. Prerrogativas e deveres do médico especialista em Homeopatia. In: Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Ética em homeopatia. São Paulo: CREMESP, 2023. p. 163. Org. Flávio Dantas.
73. Irwig L, Glasziou P and March L. Ethics of n-of-1 trials. *Lancet* 1995; 345: 469.
74. Punja S, Eslick I, Duan N, Vohra S, the DEcIDE Methods Center N-of-1 Guidance Panel. An Ethical Framework for N-of-1 Trials: Clinical Care, Quality Improvement, or Human Subjects Research? In: Kravitz RL, Duan N, eds, and the DEcIDE Methods Center N-of-1 Guidance Panel (Duan N, Eslick I, Gabler NB, Kaplan HC, Kravitz RL, Larson EB, Pace WD, Schmid CH, Sim I, Vohra S). Design and Implementation of N-of-1 Trials: A User's Guide. AHRQ Publication No. 13(14)-EHC122-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; January 2014: Chapter 2, pp. 13-22. Disponível em <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/n-1-trials/research-2014-3> (acesso em 08/11/2023)
75. Guyatt GH, Heyting A, Jaeschke R, Keller J, Adachi JD, Roberts RS. N of 1 randomized trials for investigating new drugs. *Control Clin Trials*. 1990 Apr;11(2):88-100. doi: 10.1016/0197-2456(90)90003-k.
76. Kravitz RL, White RH. N-of-1 trials of expensive biological therapies: a third way? *Arch Intern Med*. 2008;168:1030-1033.
77. Selker HP, Cohen T, D'Agostino RB, Dere WH, Ghaemi SN, Honig PK, Kaitin KI, Kaplan HC, Kravitz RL, Larholt K, McElwee NE, Oye KA, Palm ME, Perfetto E, Ramanathan C, Schmid CH, Seyfert-Margolis V, Trusheim M, Eichler HG. A Useful and Sustainable Role for N-of-1 Trials in the Healthcare Ecosystem. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Aug;112(2):224-232. doi: 10.1002/cpt.2425.
78. Dantas F. How can we get more reliable information from homeopathic pathogenetic trials? A critique of provings. *Br Hom J* 1996; 85: 230-236.
79. Dantas F. Lógica clínica homeopática: a questão da eficácia terapêutica. Rio de Janeiro, Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade do Rio de Janeiro, 1990.
80. Ulbrich-Zürni S, Teut M, Roll S, Mathie RT. The N-of-1 Clinical Trial: A Timely Research Opportunity in Homeopathy. *Homeopathy*. 2018 Feb;107(1):10-18. doi: 10.1055/s-0037-1621731.
81. Adler UC, Adler MS, Cesar AT, Santos HF, Magalhães PADF, Nogueira RDS, Campos EM, Viana Júnior AB, Sanders LLO. Homeopathy for Major Depressive Disorder: Protocol for N-of-1 Studies. *Complement Med Res*. 2023;30(4):332-339. doi: 10.1159/000531072.
82. Brulé D, Balon J, Zhao L, Seely D. An N-of-1 Feasibility Study of Homeopathic Treatment for Fatigue in Patients Receiving Chemotherapy. *Homeopathy*. 2018 Aug;107(3):196-201. doi: 10.1055/s-0038-1646775.
83. Fisher P, Dantas F. Homeopathic pathogenetic trials of *Acidum malicum* and *Acidum ascorbicum*. *Br Hom J* 2001; 90(3): 118-125.
84. Rosenbaum P. Acerca da novíssima medicina, homeopatia e o ethos do cuidado. In: Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Ética em homeopatia. São Paulo: CREMESP, 2023. p. 39. Org. Flávio Dantas.
85. Dantas F. Ética e pesquisa num contexto de incerteza. *Medicina (CFM)* 1999; 103: 8-9.
86. Uncertainty in medicine. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1666.
87. Hillary FG, Medaglia JD. What the replication crisis means for intervention science. *Int J Psychophysiol*. 2020 Aug;154:3-5. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2019.05.006.
88. Mirza RD, Punja S, Vohra S, Guyatt G. The history and development of N-of-1 trials. *J R Soc Med*. 2017 Aug;110(8):330-340. doi: 10.1177/0141076817721131.