



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

RENATA LEMONICA

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO HOMEOPÁTICO EM
PACIENTES SINTOMÁTICOS COVID-19 POSITIVO DURANTE
ONDA DE 2021: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva

Orientadora: Profa. Dra. Karina Pavão Patrício

Botucatu
2025

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

RENATA LEMONICA

**Avaliação do tratamento homeopático em pacientes
sintomáticos covid-19 positivo durante onda de 2021: ensaio
clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título
de Doutora em Saúde Coletiva

Orientadora: Profa. Dra. Karina Pavão Patrício

Botucatu
2025

L556a Lemonica, Renata
Avaliação do tratamento homeopático em pacientes sintomáticos
COVID-19 positivo durante onda de 2021 : ensaio clínico randomizado /
Renata Lemonica. -- Botucatu, 2025
77 f.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade
de Medicina, Botucatu
Orientadora: Karina Pavão Patrício

1. Coronavírus. 2. COVID-19. 3. Homeopatia. 4. Ensaio clínico. I.
Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

RENATA LEMONICA

Avaliação do tratamento homeopático em pacientes sintomáticos covid-19 positivo durante onda de 2021: ensaio clínico randomizado

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina de Botucatu para obtenção do título de doutora em Saúde Coletiva.
Área de concentração: Saúde Pública

Data da defesa 22/01/2025

Banca examinadora:

Profa. Dra. Karina Pavão Patrício (orientadora)
UNESP – Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)

Prof. Dr. Nilson Roberti Benitez
USP – Faculdade de Medicina Veterinária (FMVZ), campus São Paulo

Profa. Dra. Sandra Abrahão Chaim Salles
Instituto de Ensino e Pesquisa / Hospital Sírio Libanês, São Paulo

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE RENATA LEMONICA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA, DA FACULDADE DE MEDICINA CÂMPUS DE BOTUCATU. Aos

22 dias do mês de janeiro do ano de 2025, às 9h, no(a) Sala 4 de Reuniões do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de RENATA LEMONICA, intitulada **Avaliação do Tratamento Homeopático em Pacientes Sintomáticos Covid-19 Positivo Durante Onda de 2021: Ensaio Clínico Randomizado.** A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. KARINA PAVÃO PATRICIO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Saúde Pública / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. SANDRA ABRAHÃO CHAIM SALLES (Participação Virtual) do(a) Instituto de Ensino e Pesquisa / Hospital Sírio Libanês, Prof. Dr. NILSON ROBERTI BENITES (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal / FMVZ/São Paulo - USP. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. KARINA PAVÃO PATRICIO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao Fabio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à profa. Dra. Karina Pavão Patrício, por tantos anos de amizade e apoio às minhas pesquisas.

Agradeço aos grandes exemplos da minha vida, meu pai, Prof. Dr. Lino Lemonica (in memoria) e minha mãe, Profa. Dra. Ione Pellegatti Lemonica.

Agradeço às minhas filhas, Laura e Isabela, por todo companheirismo e compreensão. Vocês são o meu orgulho e minha alegria.

Agradeço à minha irmã, Bianca e sobrinhos, Felipe e Lino, pelo apoio e incentivo.

Agradeço enfim, à todos os pacientes, que confiam no meu trabalho e na Homeopatia como ferramenta terapêutica.

RESUMO

Introdução: A homeopatia tem sido utilizada ao longo da história no controle de doenças epidêmicas, e pode ter aplicações no tratamento clínico da COVID-19.

Objetivo: Avaliar o impacto dos medicamentos homeopáticos individualizados (MHI) na melhora dos desfechos clínicos e no tempo até a alta médica em pacientes com COVID-19.

Método: Ensaio clínico exploratório, prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com grupos paralelos, realizado em um município do Estado de São Paulo, de fevereiro a julho de 2021. Foram incluídos pacientes sintomáticos, com diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR, encaminhados pela Secretaria Municipal de Saúde para tratamento domiciliar. Os efeitos sobre o estado de saúde foram avaliados por meio de fichas clínicas desenvolvidas pelos pesquisadores, baseadas em dados da literatura, que continham os sintomas típicos da COVID-19, com graduações de intensidade, duração dos sintomas e medicamentos utilizados. Um escore global individualizado de COVID-19 e o tempo de tratamento foram analisados com base na pontuação das fichas clínicas. Os pacientes foram alocados aleatoriamente nos grupos placebo ou MHI. A análise estatística utilizou modelos de regressão linear múltipla, de Poisson e de Cox para os desfechos. As análises foram realizadas com o software SPSS v.21, e associações foram consideradas estatisticamente significativas se $P < 0,05$.

Resultados: Um total de 82 pacientes sintomáticos de COVID-19, todos não vacinados, foram randomizados para receber medicamentos homeopáticos individualizados (MHI) ou placebo. Desses, 68 pacientes completaram o estudo e foram incluídos na análise estatística (32 no grupo MHI e 36 no grupo placebo). Não houve diferença significativa nos escores iniciais de sintomas de COVID-19 entre os grupos. O grupo MHI apresentou tempo médio significativamente menor entre a consulta inicial e a alta médica em comparação ao grupo placebo ($p < 0,05$: MHI 74,5 horas [$\pm 57,47$, IC 95%: 55,73-93,27]; placebo 137,42 horas [$\pm 87,85$, IC 95%: 106,98-167,86]).

Usando o teste de tendência qui-quadrado em tempos selecionados (74,5 e 137,42 horas), os escores de COVID-19 mostraram reduções sustentadas associadas ao MHI. No primeiro ponto de alta, o grupo MHI apresentou escores de sintomas significativamente menores ($p < 0,05$) (7,31 [$\pm 5,19$]) em comparação ao placebo (11,72 [$\pm 5,5$]). Essa tendência se manteve no segundo ponto de alta, com o grupo MHI apresentando escores significativamente menores ($p < 0,05$) (2,83 [$\pm 2,79$]) em relação ao placebo (5,09 [$\pm 4,78$]). Os medicamentos mais utilizados foram *Arsenicum album* (47%), *Bryonia alba* (31%) e *Antimonium tartaricum* (12%).

Conclusão: O tratamento com MHI reduziu significativamente os escores de sintomas de COVID-19 e o tempo até a alta médica em comparação ao placebo, sugerindo um potencial papel dos MHI no manejo domiciliar de sintomas leves a moderados de COVID-19.

Aprovação e Registro do Estudo: O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu em 15 de setembro de 2020 (processo nº 4.383.996) e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), processo nº 37935120.6.0000.541, em 6 de novembro de 2020. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC; nº RBR-4pn5whh) em abril de 2022. Número Universal de Ensaio U111-1276-1615. O estudo atende aos requisitos da Declaração de Helsinque e às recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil.

Palavras-chave: Coronavírus; Ensaio Clínico; Homeopatia; COVID-19

ABSTRACT

Introduction: Homeopathy has been historically used in the control of epidemic diseases and may have applications in the clinical treatment of COVID-19.

Objective: To evaluate the impact of individualized homeopathic medicines products (IHMP) on improving clinical outcomes and reducing the time to medical discharge in patients with COVID-19.

Method: This was an exploratory, prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with parallel groups, conducted in a municipality in the State of São Paulo, from February to July 2021. Symptomatic patients, with COVID-19 diagnosis confirmed by RT-PCR, referred by the local Municipal Health Department for home treatment, were included. The health status effects were assessed using clinical records developed by the researchers, based on literature data, which included the typical symptoms of COVID-19, with intensity gradation, symptom duration, and descriptions of the medicines used. An individualized global COVID-19 score and treatment duration were analyzed based on the clinical records' scoring. Patients were randomly assigned to placebo or IHMP groups. Statistical analysis used multiple linear regression models, Poisson regression, and Cox regression for the outcomes. Analyses were performed using SPSS v.21, and associations were considered statistically significant if $P < 0.05$.

Results: A total of 82 symptomatic COVID-19 patients, all unvaccinated, were randomized to receive individualized homeopathic medicines products (IHMP) or placebo. Of these, 68 patients completed the study and were included in the statistical analysis (32 in the IHMP group and 36 in the placebo group). There were no significant differences in the initial COVID-19 symptom scores between groups. The IHMP group showed a significantly shorter mean time between the initial consultation and medical discharge compared to the placebo group ($p < 0.05$: IHMP 74.5 hours [± 57.47 , 95% CI: 55.73-93.27];

placebo 137.42 hours [± 87.85 , 95% CI: 106.98-167.86]). Using the chi-square trend test at selected time points (74.5 and 137.42 hours), the COVID-19 scores showed sustained reductions associated with IHMP. At the first discharge point, the IHMP group had significantly lower COVID-19 symptom scores ($p < 0.05$) (7.31 [± 5.19]) compared to the placebo group (11.72 [± 5.5]). This trend continued at the second discharge point, with the IHMP group showing significantly lower symptom scores ($p < 0.05$) (2.83 [± 2.79]) compared to the placebo group (5.09 [± 4.78]). The most commonly selected medicines for treatment were *Arsenicum album* (47%), *Bryonia alba* (31%), and *Antimonium tartaricum* (12%).

Conclusion: Treatment with IHMP significantly reduced COVID-19 symptom scores and the time to medical discharge compared to placebo, suggesting a potential role for IHMP in the home management of mild to moderate COVID-19 symptoms.

Study Approval and Registration: The study was approved by the Research Ethics Committee of the Botucatu Medical School on September 15, 2020 (process no. 4.383.996) and by the National Research Ethics Committee (CONEP), process no. 37935120.6.0000.541, on November 6, 2020. The study was registered with the Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC; registration no. RBR-4pn5whh) in April 2022. Universal Trial Number U111-1276-1615. The study complies with the requirements of the Declaration of Helsinki and the recommendations of Resolution 466/12 of the Brazilian National Health Council.

Keywords: Coronavirus; Clinical Trial; Homeopathy; COVID-19.

RESUMEN

Introducción: La homeopatía se ha utilizado históricamente en el control de enfermedades epidémicas y puede tener aplicaciones en el tratamiento clínico de la COVID-19.

Objetivo: Evaluar el impacto de los medicamentos homeopáticos individualizados (MHI) en la mejora de los resultados clínicos y en la reducción del tiempo hasta el alta médica en pacientes con COVID-19.

Método: Este fue un ensayo clínico exploratorio, prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con grupos paralelos, realizado en un municipio del Estado de São Paulo, de febrero a julio de 2021. Se incluyeron pacientes sintomáticos, con diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR, derivados por la Secretaría Municipal de Salud local para tratamiento domiciliario. Los efectos sobre el estado de salud se evaluaron mediante registros clínicos desarrollados por los investigadores, basados en datos de la literatura, que incluían los síntomas típicos de la COVID-19, con graduación de intensidad, duración de los síntomas y descripción de los medicamentos utilizados. Se analizaron un puntaje global individualizado de la COVID-19 y la duración del tratamiento en función de los puntajes de los registros clínicos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de placebo o MHI. El análisis estadístico utilizó modelos de regresión lineal múltiple, regresión de Poisson y regresión de Cox para los resultados. Los análisis se realizaron utilizando el software SPSS v.21, y las asociaciones se consideraron estadísticamente significativas si $P < 0,05$.

Resultados: Un total de 82 pacientes sintomáticos de COVID-19, todos no vacunados, fueron aleatorizados para recibir medicamentos homeopáticos individualizados (MHI) o placebo. De estos, 68 pacientes completaron el estudio y fueron incluidos en el análisis estadístico (32 en el grupo MHI y 36 en el grupo placebo). No hubo diferencias significativas en los puntajes iniciales de síntomas de COVID-19 entre los grupos. El grupo de MHI mostró un tiempo medio significativamente más corto entre la consulta inicial y el alta médica en comparación con el grupo placebo ($p < 0,05$: MHI 74,5 horas [$\pm 57,47$, IC 95%: 55,73-93,27]; placebo 137,42 horas [$\pm 87,85$, IC 95%: 106,98-167,86]). Utilizando la prueba de tendencia chi-cuadrado en puntos

de tiempo seleccionados (74,5 y 137,42 horas), los puntajes de COVID-19 mostraron reducciones sostenidas asociadas al MHI. En el primer punto de alta, el grupo de MHI presentó puntajes de síntomas significativamente más bajos ($p < 0,05$) (7,31 [$\pm 5,19$]) en comparación con el grupo placebo (11,72 [$\pm 5,5$]). Esta tendencia continuó en el segundo punto de alta, con el grupo de MHI mostrando puntajes significativamente más bajos ($p < 0,05$) (2,83 [$\pm 2,79$]) en comparación con el placebo (5,09 [$\pm 4,78$]). Los medicamentos más comúnmente seleccionados para el tratamiento fueron *Arsenicum album* (47%), *Bryonia alba* (31%) y *Antimonium tartaricum* (12%).

Conclusión: El tratamiento con MHI redujo significativamente los puntajes de síntomas de COVID-19 y el tiempo hasta el alta médica en comparación con el placebo, lo que sugiere un papel potencial de los MHI en el manejo domiciliario de síntomas leves a moderados de COVID-19.

Aprobación y Registro del Estudio: El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de Botucatu el 15 de septiembre de 2020 (proceso nº 4.383.996) y por el Comité Nacional de Ética en Investigación (CONEP), proceso nº 37935120.6.0000.541, el 6 de noviembre de 2020. El estudio fue registrado en el Registro Brasileño de Ensayos Clínicos (ReBEC; nº de registro RBR-4pn5whh) en abril de 2022. Número Universal de Ensayo U111-1276-1615. El estudio cumple con los requisitos de la Declaración de Helsinki y las recomendaciones de la Resolución 466/12 del Consejo Nacional de Salud de Brasil.

Palabras clave: Coronavirus; Ensayo Clínico; Homeopatía; COVID-19.

SUMÁRIO

1-Introdução

1.1-Coronavírus ----- 15

1.2-Homeopatia ----- 17

2-Justificativa ----- 20

3-Hipótese ----- 22

4-Objetivo ----- 23

5-Referências bibliográficas ----- 24

6-Artigo ----- 31

7-Anexos ----- 70

1- INTRODUÇÃO

1.1 – CORONAVÍRUS

Nos últimos 17 anos, três vírus do grupo coronavírus, responsáveis por desencadear a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), causaram uma elevada taxa de adoecimento e mortalidade em todo o mundo.¹⁻³ Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, um grupo de pacientes apresentou pneumonia de origem desconhecida, levando à investigação que identificou um betacoronavírus.⁴⁻⁶ Este novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, mostrou grande semelhança com os vírus MERS-CoV e SARS-CoV, sendo reconhecido como o sétimo membro da família dos coronavírus capaz de infectar seres humanos.⁷⁻⁹

Em menos de três meses, e ainda sem informações completas sobre seu curso natural e sobre as medidas adequadas para manejo clínico da infecção, o número de casos se espalhou rapidamente por todos os continentes, culminando na declaração de pandemia pela Organização Mundial da Saúde.^{10,11} A síndrome respiratória associada ao SARS-CoV-2 foi então denominada COVID-19.^{2,12}

O primeiro caso confirmado de COVID-19 no Brasil foi registrado em 26 de fevereiro de 2020. Inicialmente, as cepas circulantes no país estavam intimamente relacionadas à cepa original de Wuhan. Ao longo de 2020, à medida que o SARS-CoV-2 se espalhou pelos centros urbanos densamente povoados e áreas rurais do Brasil, o vírus começou a sofrer mutações, refletindo a pressão epidemiológica criada pela transmissão generalizada e medidas de contenção insuficientes.^{13,14}

Um dos desenvolvimentos mais significativos na evolução viral no Brasil foi o surgimento da variante Gama (P.1), detectada pela primeira vez em novembro de 2020. No início de 2021, a P.1 já havia se espalhado por todo o Brasil e internacionalmente¹⁵

A variante Delta (B.1.617.2), detectada pela primeira vez na Índia, somente foi identificada no Brasil em meados de 2021. A disseminação da Delta coincidiu com uma campanha nacional de vacinação em larga escala,

e em alguns municípios brasileiros, em caráter experimental precocemente, à partir da metade de 2021.^{16,17}

Apenas no final de 2021, a variante Ômicron (B.1.1.529) foi detectada pela primeira vez no Brasil, após sua identificação inicial na África do Sul.¹⁸

Durante os primeiros meses da pandemia, pacientes infectados pelas cepas originais e P.1 do SARS-CoV-2 demonstram que, embora todas as idades fossem suscetíveis à COVID-19, a média de idade dos infectados variava entre 40 e 56 anos, com maior incidência entre homens.¹⁹⁻²² Casos graves eram mais frequentes entre idosos e pessoas com doenças preexistentes, como hipertensão, diabetes, doenças coronarianas, acidente vascular cerebral e bronquite crônica.^{23,24} As taxas gerais de mortalidade variavam entre 2% e 3%.²⁵

As manifestações clínicas da COVID-19 podiam variar de quadros assintomáticos a condições severas, como a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e disfunção de múltiplos órgãos.²² Segundo a literatura⁹ os principais sintomas relatados eram febre (88,3%), tosse (68,6%), mialgia ou fadiga (35,8%), expectoração (23,2%), dispneia (21,9%), cefaleia ou tontura (12,1%), diarreia (4,8%) e vômitos ou náuseas (3,9%). Além disso, sintomas como hiposmia/anosmia (perda de olfato) e hipogeusia/ageusia (perda de paladar) também eram comuns.²⁶

Além dos impactos físicos, a pandemia causou grandes perturbações psicológicas e sociais. Sintomas como ansiedade, insônia e estresse foram relatados em pacientes e na população em geral, com estudos indicando que 53% das pessoas apresentaram sequelas psicológicas moderadas ou severas).²⁷

A progressão dos sintomas seguia uma média de cinco dias entre o início dos primeiros sintomas e o aparecimento da dispneia, com hospitalização ocorrendo por volta do sétimo dia e o desenvolvimento da SDRA entre o oitavo e o décimo segundo dia.³ Quadros de pneumonia eram comuns na segunda ou terceira semana em pacientes sintomáticos, frequentemente acompanhada de opacidades em vidro fosco visíveis em tomografias e elevações nos marcadores inflamatórios, como proteína C reativa e citocinas pró-inflamatórias.²⁸

O diagnóstico clínico baseava-se na anamnese, exame físico e

confirmação laboratorial, sendo o RT-PCR o padrão-ouro para detecção do SARS-CoV-2 em pacientes com sintomas agudos. Testes sorológicos, que detectavam anticorpos IgM e IgG, eram recomendados após o sétimo dia de sintomas.²⁹

Até o momento do estudo³⁰, não havia terapias antivirais específicas comprovadamente eficazes contra o SARS-CoV-2, e o tratamento era majoritariamente de suporte. Para casos leves, o manejo em casa com medidas como hidratação, controle de febre e monitoramento de sinais de agravamento era o recomendado.²²

1.2 - HOMEOPATIA

A homeopatia (do grego: "Homeo" = semelhante e "Pathos" = sofrimento) fundamenta-se no princípio da Lei dos Semelhantes, uma Lei Natural já mencionada por Hipócrates no século V a.C. Esse conceito foi posteriormente retomado e sistematizado pelo médico alemão Samuel Hahnemann, que o utilizou como base para o desenvolvimento de seu método terapêutico, conhecido como homeopatia.³¹ Em sua obra *Organon da Arte de Curar* (1810), Hahnemann detalha essa abordagem, afirmando que um medicamento capaz de induzir certos sintomas em uma pessoa saudável pode curar os mesmos sintomas em uma pessoa doente. Assim, a homeopatia propõe que o semelhante cura o semelhante, um princípio que se baseia na reação natural do organismo à ação primária do medicamento.^{32,33}

No *Organon*, Hahnemann explica o mecanismo de ação dos medicamentos, afirmando que a droga provoca uma alteração inicial no organismo (ação primária), à qual o corpo responde com uma força de compensação, chamada de ação secundária ou reação.³⁴ A homeopatia explora essa reação natural do organismo para gerar uma resposta curativa, induzindo sintomas semelhantes aos da doença, de forma a estimular o corpo a neutralizar tanto os sintomas induzidos quanto os da enfermidade original.³⁵

Outro princípio essencial da homeopatia é a experimentação dos medicamentos em seres humanos saudáveis. Essa abordagem permite identificar como diferentes organismos respondem a uma substância específica, resultando na elaboração da *Matéria Médica*, um compêndio detalhado dos sintomas que cada substância é capaz de provocar ou curar. As substâncias

utilizadas na homeopatia são de origem mineral, vegetal e animal, e passam por processos de diluição e dinamização, que, segundo Hahnemann, potencializam suas propriedades terapêuticas. Essa metodologia busca eliminar a toxicidade, preservando a eficácia terapêutica do medicamento, mesmo quando sua dose está além da detecção química tradicional.^{36,37}

Os medicamentos homeopáticos, portanto, não são administrados de maneira padronizada para doenças específicas, mas sim de forma individualizada, conforme os sintomas e sinais específicos de cada pessoa. A homeopatia considera o paciente como um todo, tratando o conjunto de seus sintomas físicos, mentais e emocionais. Essa abordagem personalizada requer a hierarquização dos sintomas, processo que organiza os sinais mais marcantes e característicos da condição de cada paciente. Esse método é fundamental para a individualização do tratamento e a seleção do medicamento mais adequado para cada caso.^{38,39}

Para facilitar a escolha do medicamento, a técnica da repertorização é utilizada.^{40,41} Ela envolve a seleção de sintomas mentais, gerais e locais, levando à "Síndrome Mínima de Valor Máximo", ou seja, o conjunto de sintomas mais representativo do paciente.^{42,43} A escolha do medicamento é, então, baseada no grau de semelhança entre esses sintomas e os descritos na Matéria Médica Homeopática.⁴⁴⁻⁴⁶

Os medicamentos homeopáticos, especialmente aqueles em altas diluições^{47,48}, são considerados seguros quando prescritos por profissionais capacitados. Embora efeitos adversos possam ocorrer, eles são geralmente leves e transitórios, relacionados ao fenômeno conhecido como "agravação homeopática", uma intensificação temporária dos sintomas antes da melhora.⁴⁹⁻⁵¹

Estudos têm demonstrado a eficácia dos medicamentos homeopáticos, com resultados positivos em experimentos controlados, e sua capacidade de provocar respostas curativas em diversos contextos.⁵²⁻⁵⁴

Vale lembrar que a homeopatia tem uma longa trajetória de sucesso no tratamento de doenças epidêmicas, sendo documentada por suas contribuições para a diminuição da incidência e dos impactos de doenças na saúde pública.⁵⁵⁻⁵⁸

Além disso, a homeopatia é reconhecida no Brasil como uma

especialidade médica desde 1980, validada pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) e o Ministério da Saúde, sendo parte da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) do Sistema Único de Saúde (SUS).^{59,60}

O uso da homeopatia em doenças como a COVID-19 tem sido explorado em diversos estudos ao redor do mundo, com evidências crescentes de que ela pode auxiliar no manejo dos sintomas e na prevenção de complicações graves.⁶¹⁻⁶³

2 – JUSTIFICATIVA

Considerando que a pandemia de Covid-19 trouxe um momento crítico dentro da saúde mundial, com grandes impactos na saúde física e emocional da população, vimos no tratamento homeopático um possível recurso terapêutico a ser avaliado.

Observou-se que, entre os pacientes confirmados ou suspeitos de COVID-19, além dos sintomas físicos, eram comuns relatos de ansiedade, medo, solidão e raiva. Alguns indivíduos apresentaram sintomas relacionados ao estresse pós-traumático, bem como um aumento nas preocupações com sua própria saúde e a de seus familiares, o que contribuía para o aumento do estresse emocional. Esse quadro intensificava sentimentos de ansiedade e depressão, além de agravar os sintomas físicos.^{64,65} Eram sintomas como insônia, ansiedade, raiva, diminuição da concentração, mau humor e perda de energia, além da cronicidade de sintomas físicos, posteriores ao desfecho do quadro agudo de Covid-19, como síndrome de fadiga crônica, sintomas respiratórios leves persistentes, sintomas cardíaco circulatórios leves persistentes, entre outros.^{66,67}

Percebemos que a segurança, baixo custo e fácil acesso ao remédio homeopático também foram fatores a serem observados e ponderados quanto ao desfecho da observação.

A proposta deste estudo, portanto visou compreender se existia um impacto nos desfechos clínicos e/ou mentais de pacientes com quadro agudo de Covid-19, em tratamento residencial, o que poderia trazer benefícios na recuperação e segurança medicamentosa desses pacientes.

Optamos em observar pacientes em tratamento domiciliar para que não houvesse risco de agravos à sua saúde, bem como porque entendemos que as recomendações terapêuticas para esse tipo de paciente, sintomático leve e laboratorialmente positivado, ainda não eram bem definidas, sendo então utilizados medicamentos de forma empírica, alguns deles com possíveis efeitos colaterais graves.⁶⁸

Desta forma, a compreensão e avaliação dos aspectos citados foi fundamental para o estabelecimento de potenciais estratégias de medicações complementares homeopáticas, que pudessem auxiliar no

tratamento dos pacientes e enfrentamento da pandemia de Covid-19, como um grave e complexo problema de saúde pública global.

3- HIPÓTESE

O tratamento com medicamentos homeopáticos individualizados (MHI) alterava os desfechos de melhora clínica e o tempo de tratamento dos pacientes diagnosticados com Covid-19.

4- OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo:

- Avaliar a resposta ao tratamento homeopático em pacientes com infecção por Sars-Cov-2, em relação a desfechos clínicos e tempo de tratamento.

5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPAS Brasil, Organização Pan-Americana de Saúde. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Brasília (DF): OPAS Brasil; 2020. Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância integrada de síndromes respiratórias agudas doença pelo coronavírus 2019, influenza e outros vírus respiratórios. Reference: Guia de Vigilância Epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/06/GuiaDeVigiEp-final.pdf>.
3. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;1-7. doi: 10.7326/M20-0504.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
7. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536–44. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.

8. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med.* 2020;382:760-2. doi: 10.1056/NEJMe2001126.
9. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401-2. doi: 10.1002/jmv.25678.
10. Huids I, Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Koch R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264-6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
11. Cohen J. New coronavirus threat galvanizes scientists. *Science.* 2020;367(6477):492-3. doi: 10.1126/science.367.6477.492.
12. World Health Organization (WHO). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance. WHO/COVID-19/laboratory/2020.5, 19 March 2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
13. Freitas CM, Pimenta DN, Araujo MED, Carneiro FF, Penna G, Gomes CC, et al. Observatório Covid-19 Fiocruz-uma análise da evolução da pandemia de fevereiro de 2020 a abril de 2022. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2023;28:2845-55.
14. Souza CDF, Macedo TC, Carmo RF, Paiva JPS, Fontes LMB, Queiroz RCS, et al. Evolução espaço temporal da letalidade por COVID-19 no Brasil, 2020. *J Bras Pneumol.* 2020;4
15. Lorenz C, Ferreira PM, Celi L, Salomon T, Puglia R, Silveira IH, et al. COVID-19 no estado de São Paulo: a evolução de uma pandemia. *Rev Bras Epidemiol.* 2021;24
16. COVID Edição Especial. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. *RBAC.* 2021;53(2):109-16.
17. Silva AP, Assis JR, Cavicchioli DV, Souza RG, Araújo RBG, Pereira JFC, et al. COVID-19 in the municipalities of Botucatu and Serrana, São Paulo, Brazil, the effects of lethality and mortality. *J Hum Growth Dev.* 2022;32(2):302-14.

18. Dias RC, Santos MO, Almeida LN, Silva KS, Aguiar ES, Ferreira LG, et al. Vigilância genômica do vírus SARS-CoV-2 durante a terceira onda epidêmica em Minas Gerais. 2023
19. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;1-13. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
20. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
21. Pung R, Chiew JC, Young BE, Chin S, Chen M, Clapham HE. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet*. 2020;395(10229):1039-46. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30528-6.
22. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-6. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
23. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. A 55-day-old female infant infected with 2019 novel coronavirus disease: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J Infect Dis*. 2020;1-7. doi: 10.1093/infdis/jiaa113.
24. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
25. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med*. 2020;9(2):575. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>.
26. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 [published online April 10, 2020]. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
27. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and

- potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020;87:34-9. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
28. Xavier AR, Silva JS, Almeida JP, Conceição JF, Rosa MF, Santos AB, et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J Bras Patol Med Lab.* 2020;56
29. Brasil. Protocolo de manejo clínico do Coronavírus (Covid-19) na atenção primária à saúde: versão 9. Brasília (DF): Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde; 2020.
30. Lemonica R, et al. Evaluation of Add-On Individualized Homeopathic Medicines Products in the Treatment of Symptomatic COVID-19 Managed at Home: A Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Exploratory Clinical Trial. *OBM Integrative and Complementary Medicine.* 2024;9(3):1-24.
31. Nogueira GWG, Rimoli MFA, Turci MAB, Guilherme SD, Mollo AS, Barnabé VD. *Doutrina Médica Homeopática.* São Paulo: Ed. Giramundo; 1986.
32. Hahnemann S. Organon da arte de curar. In: *Organon da arte de curar.* 1996. p. 248-248.
33. Teixeira MZ. *Semelhante cura semelhante.* São Paulo: Petrus; 1998.
34. Teixeira MZ. Fundamentação científica do princípio de cura homeopático na farmacologia moderna. *Rev Homeopatia.* 2017;80(1/2):40-88.
35. Teixeira MZ. Homeopatia: ciência, filosofia e arte de curar. *Rev Med (São Paulo).* 2006;85(2):30-43.
36. Sá F, Santos R. Homeopatia: histórico e fundamentos. *Rev Cient Fac Educ Meio Ambient.* 2014;5(1):60-78.
37. Neto D, Rossi T. Homeopatia: uma revisão da literatura. *Rev Ensino Cult.* 2018;1(4):111.
38. Casali VWD, Casali LA, Fiuza AJ, Andrade MGT, Silva ANB. *Homeopatia: bases e princípios.* Viçosa: Universidade Federal de Viçosa; 2006.
39. Teixeira MZ. Epidemiologia clínica homeopática: premissas e princípios para a elaboração da pesquisa clínica em homeopatia. *Rev Homeopatia (São Paulo).* 2022;4-24.

40. Teixeira MZ. Repertório homeopático dos fármacos modernos. In: Repertório homeopático dos fármacos modernos. 2021. p. 781-781.
41. Ribeiro Filho A. Repertório de sintomas clínicos em homeopatia. In: Repertório de sintomas clínicos em homeopatia. 2017. p. 286-286.
42. Rosenbaum P, Dantas F. Em busca de consensos em homeopatia: perspectivas em 2023. Rev Homeopatia. 2023;84(1):8-22.
43. Marim M. Prefácio ao Repertório. Rev Homeopatia (São Paulo). 2022;9-11.
44. Dolce Filho R. Hierarquização de Sintomas para a Prescrição Homeopática Segundo Kent. Rev Homeopatia. 2008;71(1/4):1-13.
45. Demarque D, Almeida Filho RP, Benez PR, Cáceres ES, Cortez A, Holz G, et al. Farmacologia e matéria médica homeopática. In: Farmacologia e matéria médica homeopática. 2009. p. 966-966.
46. Corrêa AD, Siqueira-Batista R, Quintas LEM. Similia Similibus Curentur: notação histórica da medicina homeopática. Rev Assoc Med Bras. 1997;43:347-51.
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia Homeopática Brasileira. 3ª ed. Brasília, DF: ANVISA; 2011. Disponível em: www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/conteudo/3a_edicao.pdf
48. Farmacopéia Homeopática Brasileira. 3ª ed. S. Paulo, 2011. Versão em formato digital e de livre acesso: http://www.anvisa.gov.br/hot-site/farmacopeiabrasileira/conteudo/3a_edicao.pdf
49. Dantas F. O medicamento homeopático provoca efeitos adversos ou agravações medicamento-dependentes?. Rev Homeopatia. 2017;80(1/2):174-82.
50. Waisse S. Pesquisa clínica em homeopatia: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados controlados. Rev Homeopatia. 2017;80(1/2):133-47.
51. Tournier A, Roberts ER, Viksveen P. Adverse effects of homeopathy: a systematic review of published case reports and case series - comment by Tournier et al. Int J Clin Pract. 2013;67(4):388-9. doi: 10.1111/ijcp.12138.

52. Cremesp. Technical Chamber of Homeopathy. Special Dossier: Scientific Evidence for Homeopathy. Rev Homeopatia (São Paulo. On line). 2017;80(1/2). Disponível em: <http://revista.aph.org.br/index.php/aph/issue/view/42>.
53. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JR, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2014;3:1-16.
54. Jacobs J, Jonas WB, Jiménez-Pérez M, Crothers D. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and meta-analysis from three randomized, controlled clinical trials. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(3):229-34.
55. Mendes MFR. A aplicação da homeopatia nas epidemias: um levantamento bibliográfico. 2005.
56. Marino R, Bonamin L, Teixeira MZ. Homeopatia em saúde coletiva: contribuição ao estudo das epidemias. 2006.
57. Daruiche PSJ. Homeopatia nas epidemias: Estudo de Caso com Base em Experiências Recentes. 2012.
58. Teixeira MZ. Homeopatia nas doenças epidêmicas: conceitos, evidências e propostas. Rev Homeopatia. 2010;73(1/2):36-56.
59. Lemonica R. Compreendendo o impacto das diretrizes propostas pela Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em serviços de homeopatia do Sistema Único de Saúde. 2014.
60. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006. Disponível em: bvsms.saude.gov.br.
61. Oliveira MC, Gomes IR, Coelho CF, et al. Resultados terapêuticos da homeopatia em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19: um estudo longitudinal prospectivo. Rev Homeopatia (São Paulo). 2023;55-61.
62. Kaur H, Manchanda RK, Gupta M, et al. Homeopathy as an adjuvant to standard care in moderate and severe cases of COVID-19: a single-blind, randomized, placebo-controlled study. Homeopathy. 2023;112(3):184-97.

63. Da Costa Fujino FMS, Moura LC, Teixeira MZ, et al. Homeopathic treatment in patients with COVID-19: analysis of clinical evolution and comparison between cases in 2020 and 2021. *Homeopathy*. 2023;112(1):3-11.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico 03 – doença pelo novo coronavírus 2019 – COVID-19. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/21/202002-21-Boletim-Epidemiologico03.pdf>
65. Barros MBA, Lima MG, Malta DC, et al. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29
66. Silveira MAA, Lucena NM, Maciel TV, et al. Aspectos das manifestações da síndrome pós-COVID-19: uma revisão narrativa. *Rev Eletron Acervo Saude*. 2021;13(12)
67. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):66-74.
68. Barreto BP, Carvalho T, Silva TH, et al. Drogas off label na COVID-19: mecanismo de ação e atualizações. *Braz J Health Rev*. 2021;4(3):10247-69.
69. De Figueiredo BQ, Archanjo GS, Lima LS, et al. Análise das possíveis intoxicações decorrentes do uso indiscriminado da ivermectina e hidroxicloroquina durante a pandemia de COVID-19. *Res Soc Dev*. 2022;11(3)

6-ARTIGO

Abstract: Homeopathy has shown promise in fighting epidemics, leading to potential applications in the COVID-19 clinical cases. To assess the impact of add-on individualized homeopathic medicinal products (IHMP) on improving clinical outcomes and time to medical discharge in COVID-19 patients, a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group exploratory clinical trial was conducted in a São Paulo state municipality, Brazil, between February and July 2021. 82 (unvaccinated) patients with confirmed SARS-CoV-2 infection and manageable mild to moderate COVID-19 symptoms were randomly assigned to placebo or IHMP groups. Utilizing unique global COVID-19 symptom scores, a symptom assessment was performed. Statistical analysis involved 68 patients (36 IHMP; 32 placebo). No significant initial disparity existed in total COVID-19 symptom scores between the groups. The IHMP group exhibited a significantly shorter mean time from initial appointment to medical discharge compared to placebo ($p < 0.05$: IHMP 74.5 hours (+/- 57.47, 95% CI: 55.73-93.27); placebo.137.42 hours (+/- 87.85, 95% CI: 106.98-167.86)). Employing the chi-square trend test at selected time points (74.5 and 137.42 hours, corresponding to mean discharge times), COVID-19 scores demonstrated sustained IHMP-associated reductions ($p < 0.05$). COVID-19 symptom scores and time to medical discharge were significantly reduced by treatment with IHMP compared to placebo, suggesting a potential role for IHMP in managing mild to moderate COVID-19 symptoms at home.

Keywords: Coronavirus; clinical trial; homeopathy; COVID-19

1. Introduction

Most people who become ill from COVID-19 have mild to moderate symptoms and recover without special treatment. However, some develop a severe condition and need medical attention [1]. The clinical features of

COVID-19 range from an asymptomatic state to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ dysfunction [2]. Lu et al. [3] performed a meta-analysis of the clinical presentation of COVID-19 patients and found the main symptoms to be: fever (88.3%), cough (68.6%), myalgia or fatigue (35.8%), expectoration (23.2%), dyspnoea (21.9%), headache or dizziness (12.1%), diarrhea (4.8%) and vomiting/nausea (3.9%). Hyposmia/anosmia and hypogeusia/ageusia were also reported as frequent symptoms [4].

At the time of this research, the primary variant of COVID-19 circulating in Brazil was the Gamma variant. This variant was first identified in Manaus, Amazonas, in late 2020 and became dominant throughout Brazil in early 2021. The Gamma variant is known for its higher transmissibility and potential to evade some aspects of immunity from previous infections [5].

With regards to the duration of COVID-19, the average time reported from the onset of the symptoms to dyspnoea, hospital admission, and ARDS was 5 days (range 1-10 days), 7 days (range 4-8) and 8 days (range 6-12) respectively [6]. The average time from the onset of symptoms until the need for invasive mechanical ventilation or death was 11 or 23 days, respectively [7].

The RT-PCR (reverse-transcriptase polymerase chain reaction) test is considered the gold standard method for the diagnosis of COVID-19, as it can reliably detect the presence of SARS-CoV-2 in a patient sample, preferably obtained by nasopharyngeal swab. PCR is a specific test capable of detecting viral RNA between 2 and 5 days after infection when significant viral replication occurs within the cells of the infected patient. The test is most reliable in samples collected around the 3rd day from the onset of symptoms [8-10].

Treatment for infection caused by SARS-CoV-2 is essentially supportive and symptomatic, allowing mild cases to be treated at home, with adjunctive advice on danger signs, maintaining hydration, nutrition, and fever and cough control [2].

In addition to the impact on physical health, the impact of the pandemic on mental health is being widely reported in the scientific literature. Individuals impacted by COVID-19 are at an increased risk of experiencing a wide range of mental health issues such as depression, anxiety disorders, panic attacks,

irrational anger, impulsivity, somatization disorder, sleep disorders, emotional disturbances, disinterest behavior, decreased concentration, posttraumatic stress symptoms, suicidal behavior; many of which require special mental health care attention [11-13].

Medical efforts to tackle the impact of COVID-19 from diverse areas of knowledge are in high demand, and integrative and complementary medicine is now recommended by some countries [14-16]. Consistent with this, it should be noted that homeopathy has a well-documented history of use in the face of many epidemics [17-19]. Within Brazil, it has been reported that homeopathy has contributed to decreased incidence rates and reduced the impact on the population's health from Dengue fever epidemics [20-22]. In the face of the COVID-19 pandemic, several studies have been published on possible homeopathic treatments for symptomatic cases of COVID-19 in several countries worldwide, showing a positive effect [23-29].

Taking into consideration the severity and challenges of the pandemic as a global public health issue affecting both physical and mental health and the fact that proven and effective treatment protocols have not become fully established, homeopathic treatment could be a potential therapeutic option, especially in mild to moderate cases that can be managed at home.

This study aimed to evaluate the improvement of clinical symptoms and the time to medical discharge in patients with mild to moderate acute SARS-CoV-2 infection treated at home with add-on individualized homeopathic medicinal products (IHMP). We also intended to describe the mental health status at baseline and the most common homeopathic drugs prescribed.

2. Methods

2.1 Trial Design and Setting

The study was a prospective, single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, exploratory clinical trial performed on symptomatic COVID-19 patients with mild to moderate symptoms who were deemed manageable at home and referred to the study by the public health department of a medium-sized municipality in São Paulo state, Brazil. Patients remained at home throughout the study. The research team did not

conduct in-person visits with the patients but only communicated with them via cell phone.

2.2 Ethical Approval and Trial Registration

The study was approved by the Research Ethics Committee (CEP - Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu) on September 15th 2020, process number 4.383.996, and by the National Research Ethics Committee (CONEP) on November 6th 2020, process 37935120.6.0000.541. The study was retrospectively registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC; registration number RBR-4pn5whh) in April 2022 and assigned the Universal Trial Number U111-1276-1615. The study meets the requirements of the Declaration of Helsinki and the recommendations of Resolution 466/12 of the National Health Council of Brazil.

2.3 Participant Recruitment and Eligibility

The researchers were granted access to a centralized database containing symptomatic, RT-PCR-positive COVID-19 cases identified at the Hospital Service for Epidemiological Surveillance of a regional reference hospital and the municipality's COVID-19 Service. Before recommending home follow-up treatment, the municipal COVID-19 Service team conducted a pre-assessment of the disease, ruling out severe cases and indicating only mild to moderate cases for such home treatment. Those patients continued to be monitored by the municipal team since, at the time of the pandemic in Brazil, all COVID-19 patients who had their diagnosis confirmed had to receive medical discharge from the COVID-19 Service to be able to return to work or socialize [15, 30].

The classification into mild and moderate cases only includes those cases where, according to the analysis by the municipal health team, they were not considered severe enough to warrant hospitalization, ventilation, or oxygen therapy. Such cases could remain at home without the need for any intervention.

The researchers received the lists of potentially eligible patients daily via cell phone message and performed full eligibility screening according to

preestablished criteria supported by the literature [31, 32]. The fact that all patients had initially been tested by the municipality health department with a standardized RT-PCR test also ensured the accuracy of the COVID-19 diagnosis. The start time for treatment was standardized to begin immediately after the positive test confirmation, which typically occurred around the third day after symptom onset, following the recommendation and standardization of the test itself. This ensured that all patients began their treatments at the same stage of the clinical course.

All patients considered for the study were ≥ 18 years of age and listed in the database with recommendations for home follow-up treatment. Beyond these essential eligibility criteria, patients were also included if they were still presenting physical symptoms related to COVID-19 infection at the time of the first homeopathic appointment (symptomatic patients). That is, patients had to have at least three of the following symptoms related to COVID-19: fever, chills, fatigue, myalgia, arthralgia, anorexia, sore throat, cough, sputum, dyspnoea, chest pain, headache, nasal congestion, conjunctival congestion, coryza, anosmia or hyposmia, dysgeusia, abdominal pain, diarrhea or rash. This data ensured that all patients were symptomatic at the beginning of the follow-up. A signed 'free and informed consent' form (ICF) authorizing their participation in the study was also required.

Additionally, potential patients were excluded if they displayed any of the following co-morbidities: severe heart disease (chronic or congenital), poorly controlled heart insufficiency, poorly controlled chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma, cystic fibrosis with recurrent infections, advanced stage of chronic kidney disease or patients on dialysis, immunosuppressed patients, solid organ and bone marrow transplant recipients.

Participants were withdrawn from the study if they no longer wanted to participate or were hospitalized, as they would no longer fit into the category of mild to moderate cases with a recommendation for home follow-up. Moreover, given the possibility of progression to severe COVID-19 symptoms, it was ethically required that the follow-up of that case could be interrupted in the event of any serious adverse event (SAE) regarding the COVID-19 condition or the need for participant hospitalization, consistent with

the “Protocol of clinical management of coronavirus (COVID-19) in primary health care” of the Ministry of Health [15].

2.4 Randomization and Blinding

Once the sample size and inclusion/exclusion criteria were defined, and before patient recruitment, a sequence of codes was generated with the ‘sample’ function of R software version 4.0.2. The random sequence of codes 0 and 1 was generated with equal probability. Code 0 indicated allocation to the placebo control group, and code 1 indicated allocation to the individualized homeopathic medicinal products (IHMP) intervention group. The homeopathic pharmacist, who was not affiliated with the research, was an administrator for blinding and received the list of previously generated codes (0 and 1) directly from a statistics member of the Universidade Estadual Paulista (UNESP). As the study was double-blind, the pharmacist was the only person aware of the group allocation; researchers and participants were unaware of this information. The code with the sequence was revealed (unblinded) after the data collection was completed and before the start of the statistical analysis.

2.5 Data Collection at Study Entry

After receiving the list of potentially suitable patients from the municipal health team, the two researchers, specialist homeopathic physicians, called the phone numbers, following the lists received, to explain the project and invite patients to participate in the study. Upon receiving verbal consent to participate over the phone, the patients were assisted through questions in the clinical case report forms (CRFs) for the first appointment. Two medical students from the Universidade Estadual Paulista (UNESP) helped to fill out (manually) patient data on medical records, always under the supervision of the medical researchers.

The researchers developed the clinical CRF records since the study was exploratory, and no validated instruments were available in the literature at that time to assess COVID-19 symptom progression. These records were based on the diagnostic protocols and procedures for treating COVID-19

cases published by the Brazilian Ministry of Health and other supporting publications associated with the official documents [15, 16, 24, 27, 30].

The case report forms (CRF) contained identification (name, age, civil state, profession, weight, height, relevant familiar details), pre-existent medical history data (reflecting the specified exclusion criteria), and clinical symptoms. The forms also included fields for reporting conventional medications that the patients were already using, the homeopathic symptoms used for repertorisation [33], the most well-indicated homeopathic medicine, and the prescription.

The Brazilian Ministry of Health protocols contained 24 symptoms peculiar to COVID-19 [15, 30]. In our study, we used this list of symptoms in the CRF and asked patients to assign an intensity score from 0 to 3 for each, with 0 being no symptoms, 1 a mild symptom, 2 a moderate symptom, and 3 a severe symptom. The sum of all scores for the COVID-19 symptoms reported by the patients was calculated, giving a possible score from 0 to 72 points. A score of ≤ 2 points from at least two different symptoms was considered to be of little clinical significance, essentially the same as no symptoms. The COVID-19 score was calculated at each follow-up appointment until discharge.

At the time of the first telephone appointment, the validated Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS scale) was also applied by the researchers to allow for a baseline assessment of the prevalence of mental health issues in our patient group. The HADS scale [34] contains 14 multiple-choice questions. It consists of two sub-scales, one for anxiety and one for depression, with seven items each and a score between 0 and 3 for each question. The overall score ranges from 0 to 21 on each sub-scale. The questions about anxiety are odd numbers from 1 to 13, and the questions about depression are even numbers from 2 to 14. In the sum of each sub-scale, scores from 0 to 7 show a reduced probability of the patient having depressive or anxious symptoms; for scores of 8 to 11 points, mental suffering is doubtful; and for scores from 12 to 21 points, the patient probably has anxiety or depression. The HADS tool was primarily developed to detect milder degrees of affective disorders in non-psychiatric settings, making it relevant to our study; it is also short, quick to apply, and refers to how the

patient has felt during the last week [35, 36].

2.6 Intervention - Individualized Homeopathic Medicine Selection

Before the start of the study, the team of researchers studied several possible homeopathic medications that could be used in cases of COVID-19. Still, it was agreed that each case's individuality would be considered rather than selecting a single medicine for all cases. Case management was standardized, in which each researcher would follow the same case from the beginning until discharge, and all homeopathically relevant symptoms for each case would be recorded manually, based on Kent's concepts of repertorial totality [37]. That is, physical, general, and local symptoms were selected according to their importance from a homeopathic perspective, leading to the characteristic totality - or the Maximum Value Minimum Symptom (MVMS) [38] - representative of that patient, facilitating the selection of the best-indicated IHMP. This concept (MVMS) in homeopathy refers to identifying the smallest number of symptoms most characteristic and unique to the patient's condition. These key symptoms, which are highly individualized, guide the selection of the most appropriate homeopathic remedy. All homeopathic medication choices were verified and confirmed by cross-checking with Homeopathic Materia Medica [39].

The data collected for mental symptoms were not included in the repertorisation, which was mainly based on the acute symptomatic presentation of COVID-19, as contained in the CRFs, and any additional information (e.g., generals and modalities) gathered during case taking. Therefore, although individual mental symptoms are a fundamental part of homeopathic anamnesis, they were not explicitly included in the collected data. This decision was made because we aimed to base our symptom collection on those listed in the literature and clinical management manuals for COVID-19, which did not include mental symptoms.

2.7 Intervention - Individualized Homeopathic Medicine Preparation

After the initial appointment, the add-on IHMP prescriptions were sent to the study pharmacist, who prepared the appropriate treatment according to

the randomization code (as detailed above). The medications were prepared in a hydro-alcoholic solution, manipulated individually (not on an industrial scale) on the Hahnemannian centesimal scale (1:100), containing 0.2 ml of active ingredient at the required potency (the IHMP) for 19.8 ml of the inert vehicle (4 ml of grain alcohol and 15.8 ml of deionized water); the placebo contained 4 ml of grain alcohol and 16 ml of deionized water; thus ensuring that both IHMP and placebo were identical in taste, smell and appearance.

All medicines and placebo were packaged in standard 20 ml amber glass bottles, labeled with the patient's name, prescribed medication, its potency, and directions for use. The bottles were numbered in the order of patients' entry into the study for later identification between the case and control groups. The doses were to be administered orally by the patient, dispensing 3 drops on the tongue every 2 hours, according to recommendations described in the literature and consistent with Brazilian homeopathic posology [40-42].

Patients received their medication bottles at home, supplied by trained couriers, who delivered them along with duplicate copies of the ICF. After signing the ICF, patients retained one copy, along with their medicines and written instructions on how to use them. They also received previous instructions during the telephone conversation. As required by the study protocol and the CEP approval, the ICF contained the CEP's and the researcher's telephone contact details and was stored according to data confidentiality laws [43, 44].

2.8 Intervention - Follow-up

Patients received follow-up phone calls approximately every 48 hours, depending on each patient's needs, until discharged. The precise timing of each follow-up could vary, particularly if the patient phoned the researchers or needed additional homeopathic support. During each follow-up call, patients reported their clinical and COVID-19 specific symptoms, all changes (improvement or worsening) and the timing of the call were rigorously recorded by the researchers on the case forms. The follow-up case forms contained fields to document the patient's improvement status, new symptoms, possible use of other non-homeopathic medications, adverse

symptoms, new repertorization, and prescriptions, as needed.

During the treatment period, the researching physician could modify the prescribed homeopathic medicine as many times as necessary, following the assumption that the homeopathic medicine must continue to cover the symptomatic totality of the individual's clinical picture [45-47].

Patients were discharged from treatment either by the municipality health team or by the homeopathic physician in charge of their case when they no longer had typical symptoms of the acute COVID-19 condition (i.e., a total COVID-19 symptom score of ≤ 2). The research team then filled out the medical discharge form for this study, which contained all clinical data, individualized scores, and prescriptions.

All data were collected between February and July 2021.

2.9 Outcomes

The primary outcomes were changes in COVID-19 symptom scores during the treatment period and the time to discharge. When the study was conducted, no validated instrument was available to measure COVID-19 symptom severity quantitatively. The COVID-19 symptom scores documented in the CRF were used as an indicator of clinical improvement. Still, it was impossible to suggest *a priori* a minimal clinically significant difference (MCID). Time from recruitment (first baseline appointment) to medical discharge was used to assess 'time to recovery quantitatively'.

We also aimed to assess the mental health impact of COVID-19 at baseline and verify and describe which homeopathic medications were most commonly employed in cases of acute COVID-19.

2.10 Adverse Events

When prescribed by trained professionals, the literature shows that high dilutions of homeopathic medicines are likely to be safe, with a shallow risk of causing SAEs [48-50].

However, according to the protocol recommendations for clinical trials and as an essential part of the approval of this study by the research ethics committees, both locally (CEP) and nationally (CONEP), it was established

that in the event of significant worsening of a patient's clinical condition and if it is confirmed as a Serious Adverse Event (SAE) [51, 52], it would be reported to specialist doctors from the municipal healthcare system of Municipality (Covid Service).

2.11 Sample Size

Given that no validated instruments were available in the literature to evaluate COVID-19 symptoms quantitatively and that the MCID was unknown for our novel scoring system, it was impossible to perform a robust sample size calculation on our primary outcome of interest. Instead, we used the validated HADS score to calculate the required sample size.

As described in the validation of the HADS scale [34], assuming simple random sampling type I and II errors equal to 0.05 and 0.20, respectively, an allocation ratio of 1:1, the absence of confounders, a mean HADS-A score of 6.6 ± 3.7 and the mean score of HADS-D of 5.3 ± 3.3 it would require at least 54 patients per group to detect a 2-point difference between the control and homeopathy groups.

2.12 Changes to Protocol

There were no significant deviations from the study protocol regarding eligibility criteria, outcomes, or analyses. Therefore, a per-protocol (PP) analysis was chosen, as participants adhered strictly to the unaltered protocol throughout the study, minimizing the risk of overestimating effects.

However, introducing a project to vaccinate the whole population (mass vaccination) in the city where this study was being carried out in June 2021 stopped the trial prematurely when we reached the eighty-second patient. So, the recruitment was interrupted at the 82th unvaccinated individual to prevent any alteration of our intended sample population.

2.13 Statistical Analysis

A descriptive analysis was carried out, calculating mean and standard deviation for quantitative variables and frequencies and percentages for categorical variables per treatment group at baseline.

Initial comparisons of means between groups were made using the student t-test, where the variable distribution was normal or symmetric. A generalized linear model with gamma distribution was fitted in the case of asymmetry. For discrete variables, comparisons were made by fitting a model in Poisson distribution.

An adjustment in a generalized linear model with a gamma distribution followed by Walds' multiple comparison test for the continuous variable was applied. The Poisson distribution was used in the case of discrete variables for the same design and the same multiple comparison test. Normality or symmetry was tested using the Shapiro-Wilk test.

Associations between categorized variables and groups were made by using the chi-square trend test at each moment. All analyses were performed in SAS (Statistical Analysis System) for Windows v.9.4, and significance was set at 5%.

Regarding the mental symptoms observed on the first appointment, the proportions between groups, setting the categories A (Anxiety) and D (Depression) for HADS, were compared using a chi-square proportions test.

3. Results

3.1 Participant Flow

Eighty-two patients with mild to moderate symptoms of acute COVID-19, manageable from home, were enrolled in the study. Three patients refused to receive the medication and sign the ICF, so they were excluded from the study as they did not meet the eligibility criteria. Thus, 79 eligible patients were randomized: 42 in the intervention group (IHMP) and 37 in the control group (placebo). During the study period, 11 patients were withdrawn: 8 lost to follow-up (5 IHMP; 3 placeboes), and 3 were hospitalized (1 IHMP; 2 placeboes), leaving 68 patients for analysis (36 IHMP; 32 placeboes) as shown in the flowchart (Figure 1).

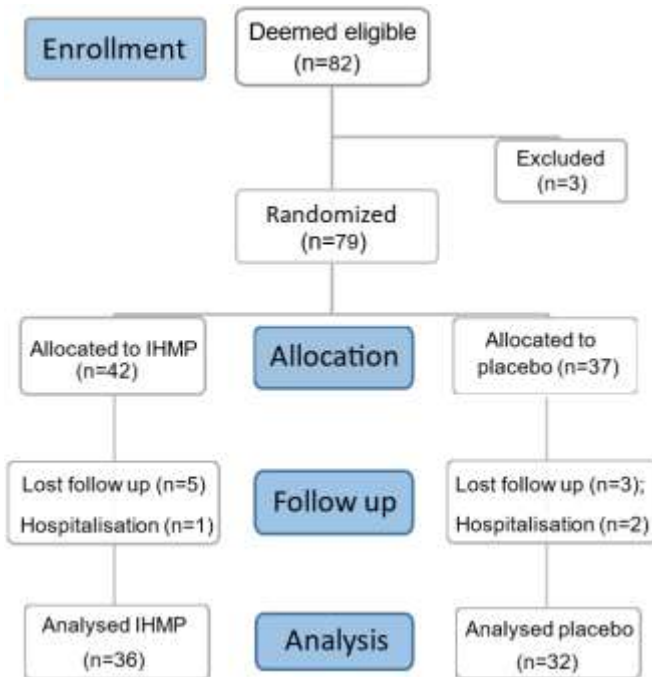


Figure 1 Flowchart for Patient Enrollment, Allocation, Follow-up, and Analysis. Developed by author, 2021.

3.2 Baseline Data

No statistically significant differences between the two treatment groups were observed at baseline regarding bio-demographic characteristics (sex, age, weight, height) (Table 1). These characteristics were selected to control the variables that could negatively impact the evolution of COVID-19, such as advanced age and obesity/overweight, as pointed out in the literature [53, 54]. Thus, we used as a starting point the analysis of a population with the same characteristics of sex, age, and body mass index (BMI), which would point to the same risks of the COVID-19 prognosis [55-57].

Table 1 Distribution of sex, age, weight, and height between IHMP and placebo groups at baseline.

	Placebo (n = 32)		IHMP (n = 36)		p-value
	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	
Age (years)	37.09	9.29	40.22	11.25	0.21
Weight (kg)	82.86	21.26	79.47	18.35	0.48
Height (cm)	166.91	9.95	166.92	11.24	0.99
Sex	N	%	N	%	p-value
Female	21	65.6	22	61.1	0.70
Male	11	34.4	14	38.9	

At the time of the first consultation, 31 patients (45.58%) were using some allopathic medication, with some of them using more than one type (combination) at the same time. In contrast, no significant differences were observed between the two groups (Table 2).

Table 2 Distribution of allopathic medications being used in the first consultation.

	IHMP		Placebo		Total
	N	%	N	%	p-value
Paracetamol	9	45	11	55	0.7081
Dypirone	6	54.55	5	45.45	0.9892
NSAID	6	60	4	40	0.8743
Antiallergics	4	50	4	50	0.9881
Antibiotics	4	57.1	3	42.9	0.9669
Antiemetics	2	66.6	1	33.4	0.9669

Regarding the collection of mental health data at baseline by applying the HADS scale, we were able to observe (Table 3):

Table 3 Categorical distribution of anxiety and depression at first appointment, HADS scale, 2021.

	HADS-A					HADS-D				
	placebo		IHMP		p-value	Placebo		IHMP		p-value
	N	%	N	%		N	%	N	%	
No cases	19 (0-7)	59.4	13	36.1	0.03	18	56.3	16	44.4	0.46
Doubtful cases	5 (8-11)	15.6	12	33.3	0.16	6	18.8	8	22.2	0.95
Severe cases	8 (12-21)	25	11	30.6	0.81	8	25.0	12	33.3	0.62

When analyzing the data collected through the HADS scale in the first consultation, we were able to observe a significant difference ($p = 0.03$) between the IHMP and placebo groups in the reduced probability category (0-

7) on the anxiety subscale (HADS-A). This statistical difference validates that the sample size collected during the research was sufficient. Therefore, based on this data, we can infer that the analyzed sample size proved adequate for our objective. The other comparisons between categories on the HADS-A did not show significant differences, with a p-value of 0.16 among unlikely cases and 0.81 among cases with anxiety.

Between the IHMP and placebo groups, regarding depressive symptoms, no significant association was equally evident between the groups, with p-values of 0.46 in the group without depression, 0.95 among the unlikely, and 0.62 among cases with depression.

3.3 COVID-19 Symptom Scores

No significant difference was seen in the total score of COVID-19 symptoms between the two groups at baseline: the IHMP group had a mean score of 16.5 (+/- 6.6) and the placebo group had a mean score of 17.31 (+/- 6.04) ($p > 0.05$).

Duration of treatment and the mean time to recover varied considerably across all patients (range 24 h -504 h). However, the mean time from the first appointment to medical discharge in the IHMP group was significantly lower than the placebo group (IHMP mean 74.5 hours; +/- SD 57.47, 95% CI: 55.73-93.27) versus placebo mean (137.42 hours; +/- SD 87.85, 95% CI: 106.98-167.86) ($p < 0.05$).

Upon confirming the presence of these two instances of medical discharge, we proceeded to verify the case report form (CRF) scoring about patients at these specific temporal nodes. Utilizing this dataset, we juxtaposed the scores from the two distinct time points, subsequently checking the differences between the two groups (IHMP and placebo).

It was verified that around the 74.5 (th) hour of treatment, there was a change in the total score for the two groups, with a total score of 11.72 (+/- 5.5) for the control group and 7.31 (+/- 5.19) for the intervention group, showing a difference between them (p -value < 0.05). In a third moment, around the 137.42 (nd) hour after the start of treatment, this score varied between 5.09 (+/- 4.78) in the control group and 2.83 (+/- 2.79) in the treated group (p -value < 0.05). Therefore, it is evident that at baseline (first

appointment), there was no difference between the groups considering the symptom score. Still, at time points 1 and 2 (74.5 h/137.42 h), the groups differed, showing a p-value < 0.05 (Table 4).

Table 4 Analysis of mean total COVID-19 scores between groups at different treatment moments, 2021.

	Placebo			IHMP			*p-value
	N	Mean	Std Dev	N	Mean	Std Dev	
Baseline	32	17.31 ^{aA}	6.04	36	16.5 ^{aA}	6.6	0.718
74.5 h	32	11.72 ^{aB}	5.5	36	7.31 ^{bB}	5.19	0.001
137.42 h	32	5.09 ^{aC}	4.78	36	2.83 ^{bC}	2.79	0.001

*p-values referring to the treatment versus moment interaction test; Poisson adjustment followed by the multiple Wald comparison test for a repeated measures model for treatments and moment; means followed by the same lowercase letter (fixing moments and testing treatment) do not differ at the 5% level. Means followed by the same uppercase letter (fixing treatments and testing moments) do not differ at the 5% level.

These data show a shorter time to medical discharge in the IHMP-treated group compared to the placebo group. The data also highlight that patients treated with IHMP exhibited clinical improvement, with symptom intensity decreasing in a shorter time than the placebo group.

3.4 Homeopathic Medicines

The most frequently prescribed homeopathic medicine was *Arsenicum album* (47%; 32/68 patients: 19 IHMP group and 13 placebo group); after which, 31% received *Bryonia alba* (21 patients: 9 IHMP group and 12 placebo group); 12% received *Antimonium tartaricum* (8 patients: 6 IHMP group and 2 placebo group); 6% received *Phosphorus* (4 patients: 1 IHMP group and 3 placebo group); 1% received *Camphora* (1 patient, IHMP group); 1% received *China officinalis* (1 patient, placebo group) and 1% received *Nux vomica* (1

patient, placebo group). Considering the distribution of prescribed homeopathic medicines between the IHMP and placebo groups, the order of the primary prescribed medicine did not change, with the *Arsenicum album* remaining the most prescribed in both groups. We also observed no change in the prescription of homeopathic medication during the treatment in any of the cases monitored.

3.5 Harms

Three patients were hospitalized during the study due to worsening COVID-19 symptoms. These patients sought medical assistance independently for increased respiratory discomfort and decreased oxygen saturation levels: they were placed on oxygen therapy, and all were discharged from the hospital. None presented serious sequelae or died. The worsening of symptoms was typical of the natural progression of COVID-19 and occurred between the first and second study consultations (within 48 h). The deterioration of the clinical condition of these cases was confirmed by the municipal medical teams of the hospitals consulted to be attributed to the natural progression of COVID-19 and not to the treatment proposed by the research.

No serious complications or death occurred during the study, and no severe adverse effects (SAE) were reported.

4. Discussion

The findings of this study suggest that the effect of homeopathic treatment differed from the placebo group in terms of the outcome time (medical discharge) and the score points at different observation points. Such data indicate that patients treated with IHMP experienced a reduction in symptom intensity in a shorter period than the placebo group, which could result in a quicker return to their routine.

During the data analysis, it was observed that the duration of treatment, from the first appointment to the medical discharge appointment, varied greatly among patients (24h - 504h). However, during analyses, two-time points emerged: patients in each group (IHMP and placebo) were, on

average, discharged from treatment (74.5 hours and 137.42 hours, respectively). This made it possible to quantify each group's perceived gradation in the overall clinical record score. The observation revealed a statistically significant difference in the total score between the two groups within 74.5 hours and after 137.42 hours, with the intervention group consistently showing better outcomes than the control group (p -value < 0.05).

The difference between the groups indicates that patients treated with homeopathic medicine (IHMP) experienced a milder progression of symptoms, with more pronounced symptom resolution. This highlights a statistically significant disparity in the effects of COVID-19 symptoms between add-on IHMP-treated patients and those receiving placebo (p -value < 0.05). Consequently, the time away from regular activities for COVID-19-infected individuals could be reduced in the IHMP-treated group (74.5 hours) compared to the placebo-treated group (137.4 hours).

Data analysis revealed a faster decline in symptoms in the homeopathy group and demonstrated that IHMP-treated symptomatic patients experienced a quicker resolution of COVID-19, allowing for a speedier return to routine activities, as evidenced by other publications in the field [28, 29].

Furthermore, the IHMP group exhibited lower symptom intensity at different time points, potentially contributing to a return to routine activities with a sense of well-being 62.9 hours faster than the control group. This represents returning to normal life more than 2 days faster than the control group.

The initial chosen sample showed homogeneous characteristics between the two groups. Bio-demographic characteristics such as sex and age and anatomical-physiological characteristics such as weight and height, which could bias the case severity and evolution characteristics [53-57], were homogeneous in both groups (Table 1).

We were also able to observe during the first consultation that patients who were already using some allopathic medication were evenly distributed, with no difference between the IHMP and the placebo groups, which again brings us a uniformity of the sample (Table 2).

Health professionals in the municipality were responsible for deciding on home follow-up, eliminating bias from researchers' initial involvement. All

patients underwent initial testing by the municipality health department with a standardized RT-PCR test, ensuring correct diagnosis. Treatment initiation was standardized to begin around three days after symptom onset following positive test confirmation [58, 59]. The initial symptom scores in clinical records showed homogeneity, indicating mild to moderate COVID-19 infection in both groups [60-62].

Initially, the study aimed to assess the impact on patients' mental health using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) during the first appointment. The sample size, which was intended to be larger than what was collected, was statistically calculated based on this scale due to the lack of validated questionnaires or scales at the time of the epidemic in Brazil. Despite the study's early termination due to a mass vaccination campaign altering the sample's homogeneity, the data revealed a statistically significant difference ($p = 0.03$) between IHMP and placebo groups in the absence of anxiety symptoms category, demonstrating the study's objective was achieved with the available sample size.

We observed that concerning the mental distress of patients in the first consultation, 30.6% of patients exhibited anxiety (score 12-21), and 33.3% showed depression (score 12-21), according to the HADS scale.

The homeopathic model emphasizes the importance of individualized medicine based on the symptomatic totality of the clinical condition, which is crucial for effective treatment [37, 45, 63]. Some studies compare a predetermined homeopathic medicine based on the symptomatic totality of a specific epidemic, known as a genus epidemic [19, 47], and use it for all acute cases of that pathology [64, 65]. However, in mild to moderate COVID-19 cases, a wide range of symptoms can appear, and each patient may manifest specific individual symptoms [47, 66].-Therefore, it is crucial to ascertain the symptoms and administer a homeopathic medicine tailored specifically (IHMP) to each patient's condition, as pointed out by the theoretical principles of homeopathy. This approach is supported by previous studies in the field [67, 68].

Therefore, it is essential to individualize the selection of homeopathic medicine for each patient's specific condition, covering the symptomatic totality and adhering to the theoretical foundations of homeopathy. This will

allow for a model that aligns with the theoretical assumptions of homeopathy and current research models [69-71].

In this study, the homeopathic medicines that were more frequently used in treating the acute condition of the patients were *Arsenicum album*, *Bryonia alba*, *Antimonium tartaricum*, and *Phosphorus*, in that order. Some studies in the field indicated *Arsenicum album* as a possible treatment and prevention for COVID-19 cases [72, 73]. The frequencies and distribution of these medicines were similar in both the intervention and control groups. However, the selection of these drugs differed from those reported in some publications worldwide [23, 26, 74-76], forming a characteristic symptomatic group specific to the moment and place studied [77]. This suggests that, as Samuel Hahnemann [47] described, the genus epidemics and the homeopathic medicine that best covers the symptoms (IHMP) in an epidemic may vary depending on population characteristics, geographic and climatic conditions, as well as the individual expression of acute epidemic diseases and the characteristics of Sars-Cov-2 virus variants [22, 65, 77].

This study thus suggests that the model where individualized homeopathic medicinal products (IHMP) are compared to a placebo proves more suitable in clinical trials than when a single medication is compared [23]. Therefore, we understand that the IHMP versus placebo model can yield more noticeable results in clinical trials, contributing to the possibility of conducting more effective research in homeopathy [78].

It is worth noting that although three hospitalizations were observed, none of them can be directly attributed to the treatment proposed by the research. Instead, they were likely a result of the natural clinical course of the disease. It is also important to mention that none of these cases progressed severely, as they only required oxygen therapy and clinical support measures.

This study faced several limitations, including a small sample size, limited involvement of homeopathic researchers, possible overestimation of the results, spontaneous recovery, the effect of confounding factors, and a lack of funding. Furthermore, the mass vaccination campaign that was concurrently being carried out in the municipality reduced the researchers' availability for data collection. Another challenge was the absence of validated instruments in the homeopathic research area for COVID-19, leading the

researchers to develop clinical records specifically for this study.

We also want to point out that the lack of blinding of the involved pharmacist could introduce biases in the collected data, serving as a limiting factor. The data collection process was also challenging, as maintaining regular telephone follow-ups with the patients proved difficult.

The choice of the HADS scale as a tool for assessing mental distress (anxiety and depression) in patients did not yield the expected results because the test could only be administered during the first consultation, as the recommended time for reapplying the scale is after a 7-day interval, which proved unfeasible given the shorter medical discharge time [79].

Despite these limitations, the study provides valuable insights into the potential benefits of individualized homeopathic treatment for patients with mild to moderate COVID-19. The results suggest that this treatment may lead to a quicker resolution of symptoms, with no observed adverse effects linked to the use of homeopathic medicines. The findings indicate that individualized homeopathic medicine could serve as a valuable complementary option for symptom management at home alongside conventional medication.

However, further studies with more participants are needed to understand better the effects of homeopathic treatment in acute or epidemic conditions.

5. Conclusion

The study suggests that individualized homeopathic medicinal products (IHMP) had a significantly different effect than placebo in treating COVID-19 cases at home, with faster symptom resolution. These findings highlight the potential of IHMP as a possible therapeutic approach for home-based COVID-19 treatment and demonstrate its significance in expanding available treatment options.

Acknowledgments

We would like to thank Universo Natural pharmacy for donating the homeopathic medicines used in this research. The authors gratefully acknowledge the support and resources provided by Universidade Estadual Paulista (Unesp), especially from Maria Cristina Pereira Lima, throughout the

duration of this project. Additionally, we express our gratitude to José Eduardo Corrente, Associate Professor in the Department of Biostatistics at the Institute of Biosciences, UNESP, for his invaluable expertise and assistance in conducting the statistical analysis for this study.

Author Contributions

Renata Lemonica was responsible for the conceptualization, methodology, validation, formal analysis, investigation, data curation, writing of the original draft, review and editing, and project administration. Isabela Almeida Cunha and Jéssica Layane Costa Melo contributed to data curation. Sandra Regina Caram provided resources, handled project administration, and assisted with data curation. José Eduardo Fuser Bittar was involved in investigation and data curation. Karina Pavão Patrício planned and supervised all the work, and contributed to writing, review and editing of the manuscript.

Competing Interests

The authors have declared that no competing interests exist.

References

1. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020; 87: 281-286.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA.* 2020; 324: 782-793.
3. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92: 401-402.
4. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 683-690.
5. da Silva JF, Esteves RJ, Siza C, Soares EP, Ramos TC, Campelo EC, et al. Cluster of SARS-coV-2 gamma variant infections, parintins, Brazil, march 2021. *Emerg Infect Dis.* 2022; 28: 262-264.
6. Leung GM, Hedley AJ, Ho LM, Chau P, Wong IO, Thach TQ, et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: An analysis of all 1755 patients. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 662-673.

7. Gorbalenya A, Baker S, Baric RS, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 536-544.
8. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: Interim guidance [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>.
9. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial. Métodos Laboratoriais para Diagnóstico da Infecção pelo SARS-CoV-2 [Internet]. Rio de Janeiro, Brazil: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial; 2020. Available from: https://www.sobed.org.br/fileadmin/user_upload/sobed/2020/04/09/MetodosLaboratoriaisDiagnosticoSARS-CoV-2.pdf
10. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020; 30: 313-324.
11. Wang C, Zhao H. The impact of COVID-19 on anxiety in Chinese university students. *Front Psychol.* 2020; 11: 1168.
12. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7: 228-229.
13. Faro A, Bahiano MD, Nakano TD, Reis C, Silva BF, Vitti LS. COVID-19 and mental health: The emergence of care. *Estud Psicol.* 2020; 37: e200074.
14. Ministério da Saúde. Recomendação nº 041, de 21 de maio de 2020: Recomenda ações sobre o uso das práticas integrativas e complementares durante a pandemia da Covid-19 [Internet]. Brazil: Ministério da Saúde; 2020. Available from: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/aceso-a-informacao/legislacao/recomendacoes/2020/recomendacao-no-041.pdf/view>.
15. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde: Versão 9 [Internet]. Brazil: Secretaria de Atenção Primária à Saúde; 2020. Available from: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/protocolo-de-manejo-clinico-do-coronavirus-covid-19-na-atencao-primaria-a-saude/>.
16. Tournier A, Fok Y, van Haselen R, To A. Searching for the genus epidemicus in Chinese patients: Findings from the Clifical COVID-19 clinical case registry. *Homeopathy.* 2023; 112: 030-039.
17. Jacobs J. Homeopathic prevention and management of epidemic diseases. *Homeopathy.* 2018; 107: 157-160.

18. Yaseen G. Prophylactic and therapeutic measures of homeopathy in epidemic and pandemic diseases. *Homœopathic Links*. 2021; 34: 153-157.
19. Daruiche PSJ. Homeopathy in epidemics: A case study based on recent experiences [Dissertation]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2012.
20. Marino R, Eleny M, Neto SH. Emprego profilático da homeopatia em uma epidemia de dengue. *Pesqui Homeopática*. 2003; 18: 2-6.
21. Marino R. Homeopathy and collective health: The case of dengue epidemics. *Int J High Dilution Res*. 2008; 7: 179-185.
22. de Souza Nunes LA. Homeopathy and dengue: Macaé, Rio de Janeiro, Brazil, 2007-2012. *Rev Homeopatia*. 2016; 79: 1-16.
23. Adler UC, Adler MS, Padula AE, Hotta LM, de Toledo Cesar A, Diniz JN, et al. Homeopathy for COVID-19 in primary care: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (COVID-simile study). *J Integr Med*. 2022; 20: 221-229.
24. Parikh N, Parikh D, Parikh D. Role of homoeopathy in COVID-19 management-a clinical experience. *World J Pharm Res*. 2020; 9: 2459-2466.
25. Dey JK, Mukherjee A, Dey SK, Pramanik A, Giri S, Pratap M. A systematic review on the efficacies and therapeutic interventions of homoeopathic medicines in combating viral disorders with implications in the currently undergoing homoeopathic treatment efforts of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Int J High Dilut Res*. 2020; 19: 27-39.
26. Valeri A. Symptomatic COVID-19 positive and likely patients treated by homeopathic physicians - an Italian descriptive study. Veneto, Italy: Società Italiana di Medicina Omeopatica; 2020.
27. Dantas F. Resultados terapêuticos da homeopatia em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 no Brasil: Protocolo para estudo observacional prospectivo. In: Resultados terapêuticos da homeopatia em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 no Brasil: Protocolo para estudo observacional prospectivo. Sao Paulo, Brazil: APH; 2020. p. 46.
28. Nayak D, Gupta J, Chaudhary A, Singh KG, Deshmukh A, Das D, et al. Efficacy of individualized homeopathy as an adjunct to standard of care of COVID-19: A randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Complement Ther Clin Pract*. 2022; 48: 101602.
29. Kaur H, Kaushik S, Singh G, Kumar A, Singh S, Chatterjee T, et al. Homeopathy as an adjuvant to standard care in moderate and severe cases of COVID-19: A single-blind, randomized, placebo-controlled study. *Homeopathy*. 2023; 112: 184-197.
30. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: Emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019: Vigilância integrada de síndromes respiratórias agudas doença pelo coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios [Internet].

Brazil: Ministério da Saúde; 2020. Available from: <https://portaldeboas-praticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/guia-de-vigilancia-epidemiologica-emergencia-de-saude-publica-de-importancia-nacional/>.

31. Carvalho AR, Cezarotti Filho ML, Azevedo PC, Silveira Filho RN, Barbosa FT, Rocha TJ, et al. Epidemiology, diagnosis, treatment, and future perspectives concerning SARS-COV-2: A review article. *Rev Assoc Med Bras.* 2020; 66: 370-374.
32. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022. doi: 10.1002/14651858.CD013665.pub3.
33. Kent JT. *Repertory of the homoeopathic materia medica.* New Delhi, India: B. Jain Publishers; 1992.
34. Faro A. Confirmatory factor analysis and standardization of the hospital anxiety and depression scale (HADS). *Psicol Teor Pesq.* 2015; 31: 349-354.
35. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67: 361-370.
36. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WA. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HADS) de ansiedade e depressão. *Rev Saúde Pública.* 1995; 29: 359-363.
37. Kent JT. *Lectures on homeopathic philosophy.* New Delhi, India: B. Jain Publishers; 1996.
38. Kossak-Romanach A. *Homeopatia em 1000 conceitos.* Homeopatia em 1000 Conceitos. Rio de Janeiro, Brazil: ELCID; 1993.
39. Lathoud JA. *Estudos de matéria médica homeopática.* In: *Estudos de matéria médica homeopática.* New Delhi, India: B. Jain Publishers; 2010. p. 1190.
40. César AT. As maneiras de dinamizar os medicamentos homeopáticos: Semelhanças e diferenças. *Rev Cult Homeopath.* 2008; 22: 34-57.
41. Holandino C. Homeopathy and experimental models for the understanding of the physical-chemical and biological properties of dynamized systems. *Rev Homeopath.* 2009; 72: 15-18.
42. Dutra, VC. *Farmacotécnica homeopática.* Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro–REDETEC, 2011. Available from: <https://efivest.com.br/wp-content/uploads/2022/09/dossie-homeopatica.pdf>.
43. Voigt P, Von dem Bussche A. *The EU general data protection regulation (GDPR): A practical guide.* 1st ed. Cham: Springer International Publishing; 2017.
44. de Aragão SM, Schiocchet T. Lei geral de proteção de dados: Desafio do sistema único de saúde. *Rev Electron Commun Inf Inoisan Saud.* 2020; 14. doi: 10.29397/reciis.v14i3.2012.

45. Dolce Filho R. Hierarchization of symptoms for the second prescription homeopathic Kent. *Rev Homeopath.* 2008; 71: 1-13
46. Teixeira MZ. Plausibility of the homeopathic scientific model in contemporary Brazilian medicine. *Hist Sci Saud Manginhos.* 2019; 26: 1393-1395.
47. Hahnemann S. *Organon da arte de curar. Tradução do grupo de estudos homeopáticos de São Paulo benoit mure.* São Paulo, Brazil: GEHSP “Benoit Mure”; 2007.
48. Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. *Br Homeopath J.* 2000; 89: S35-S38.
49. Stub T, Musial F, Kristoffersen AA, Alræk T, Liu J. Adverse effects of homeopathy, what do we know? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2016; 26: 146-163.
50. Kirby BJ. Safety of homeopathic products. *J R Soc Med.* 2002; 95: 221-222.
51. Lineberry N, Berlin JA, Mansi B, Glasser S, Berkwits M, Klem C, et al. Recommendations to improve adverse event reporting in clinical trial publications: A joint pharmaceutical industry/journal editor perspective. *BMJ.* 2016; 355: i5078.
52. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publication of clinical trials in scientific journals: Editorial issues. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59: 1206-1214.
53. Silva GM, Pesce GB, Martins DC, Carreira L, Fernandes CA, Jacques AE. Obesity as an aggravating factor of COVID-19 in hospitalized adults: An integrative review. *Acta Paul Enferm.* 2021; 34: eAPE02321.
54. Barbosa IR, Galvão MH, Souza TA, Gomes SM, Medeiros AD, Lima KC. Incidence of and mortality from COVID-19 in the older Brazilian population and its relationship with contextual indicators: An ecological study. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2020; 23: e200171.
55. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The effect of age on mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis with 611,583 subjects. *J Am Med Dir Assoc.* 2020; 21: 915-918.
56. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Eggo RM. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med.* 2020; 26: 1205-1211.
57. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054-1062.
58. Fragkou PC, Belhadi D, Peiffer-Smadja N, Moschopoulos CD, Lescure FX, Janocha H, et al. Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 988-998.
59. São Paulo, Governo do Estado. *Protocolo de testagem Covid-19* [Internet]. São Paulo, Brazil: Secretaria de Saúde; 2020. Available from:

60. He X, Cheng X, Feng X, Wan H, Chen S, Xiong M. Clinical symptom differences between mild and severe COVID-19 patients in China: A meta-analysis. *Front Public Health*. 2021; 8: 561264.
61. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1757-1766.
62. Bagi HM, Soleimanpour M, Abdollahi F, Soleimanpour H. Evaluation of clinical outcomes of patients with Bagi HM, Soleimanpour M, Abdollahi F, Soleimanpour H. Evaluation of clinical outcomes of patients with mild symptoms of coronavirus disease 2019 (COVID-19) discharged from the emergency department. *PLoS One*. 2021; 16: e0258697.
63. Teixeira MZ. Homeopathy: What doctors need to know about this medical specialty. *Diagn Tratamento*. 2019; 24: 143-152.
64. Mathie RT, Ramparsad N, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JR, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: Systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2017; 6: 63.
65. Jethani B, Gupta M, Wadhwani P, Thomas R, Balakrishnan T, Mathew G, et al. Clinical characteristics and remedy profiles of patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Homeopathy*. 2021; 110: 086-093.
66. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020; 92: 424-432.
67. Ullman D, Frass M. A review of homeopathic research in the treatment of respiratory allergies. *Altern Med Rev*. 2010; 15: 48-58.
68. Bellavite P. Complexity science and homeopathy: A synthetic overview. *Homeopathy*. 2003; 92: 203-212.
69. Van Haselen RA. Homeopathic clinical case reports: Development of a supplement (HOM-CASE) to the CARE clinical case reporting guideline. *Complement Ther Med*. 2016; 25: 78-85.
70. Manchanda RK, Miglani A, Gupta M, Meena BS, Chadha V, Joseph F, et al. Homeopathic remedies in COVID-19: Prognostic factor research. *Homeopathy*. 2021; 110: 160-167.
71. Teixeira MZ. Scientific evidence of the homeopathic epistemological model. *Int J High Dilut Res*. 2011; 10: 46-64.
72. Varanasi R, Nayak D, Khurana A. Clinical repurposing of medicines is intrinsic to homeopathy: Research initiatives on COVID-19 in India. *Homeopathy*. 2021; 110: 198-205.
73. Nayak D, Nahar K, Bhalerao R, Kaur L, Parveen T, Bhalla R, et al. Effectiveness of Arsenicum album 30C in prevention of COVID-19 in individuals residing in containment zones of Delhi-A prospective, community-based, parallel cohort study. *Homeopathy*. 2022; 111: 261-270.

74. To KL, Fok YY. Homeopathic clinical features of 18 patients in COVID-19 outbreaks in Hong Kong. *Homeopathy*. 2020; 109: 146-162.
75. da Costa Fujino FM, Olandim AA, Coggan JA, de Carvalho Junior AD, Bufalo AD, Takeyama EN, et al. Homeopathic treatment in patients with COVID-19: Analysis of clinical evolution and comparison between cases in 2020 and 2021. *Homeopathy*. 2023; 112: 003-011.
76. Daruiche PS, Canoas WS, Figueira KA, Peres GB. Homeopathy for COVID-19 prevention: Report of an intervention at a Brazilian service sector company. *Homeopathy*. 2022; 111: 105-112.
77. Teixeira MZ. Homeopatia nas doenças epidêmicas: Conceitos, evidências e propostas. *Rev Homeopathy*. 2010; 73: 36-56.
78. Hamre HJ, Glockmann A, von Ammon K, Riley DS, Kiene H. Efficacy of homoeopathic treatment: Systematic review of meta-analyses of randomised placebo-controlled homoeopathy trials for any indication. *Syst Rev*. 2023; 12: 191.
79. Hansen H, Beyer N, Frølich A, Godtfredsen N, Bieler T. Inter-day test-retest reproducibility of the CAT, CCQ, HADS and EQ-5D-3L in patients with severe and very severe COPD. *Patient Relat Outcome Meas*. 2021; 23: 117-128.

7-ANEXOS

ANEXO 1

Avaliação do Tratamento Homeopático de Pacientes Sintomáticos Covid-19 Positivo em Relação a Sintomas Físicos e Mentais: Ensaio Clínico Randomizado

Primeira consulta

ID Médico: _____ Data: _____
ID Paciente: _____ Idade: _____ anos
Peso: _____ Altura: _____
Residência: _____
Número de habitantes na mesma residência: _____
Escolaridade: _____
Profissão: _____
Renda familiar: () até 1 SM; () 1-5 SM; () 5-10 SM; () acima de 10 SM

DADOS DO PACIENTE	
Sexo: <input type="checkbox"/> Masc <input type="checkbox"/> Fem	Profissional de saúde: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Gestante <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Fumante: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Atividade física regular: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

COMORBIDADES	
Doenças cardíacas crônicas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Fibrose cística <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Hipertensão <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Insuficiência hepática <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Diabetes <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	DPOC e asma mal controlados <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Doenças cromossômicas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Transplantes de órgãos sólidos ou medula óssea <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Doença renal crônica (grau 3, 4 e 5) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Paciente em diálise <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Pacientes em uso de imunossupressores (quimioterapia, radioterapia, outros) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Gestante de alto risco <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

Data de início do quadro clínico (dia e mês do primeiro sintoma ou sinal):
____/____/2020

SINAIS E SINTOMAS ATUAIS

Identifique, ao lado de cada sintoma, a intensidade do sintoma/ sinal (IS) no paciente, utilizando a seguinte graduação: 0 – ausente; 1 - leve; 2 – moderado; 3 – grave.

Identifique também a data de início do referido sintoma: DI

Ao final, calcular o score geral somando todos os pontos.

Febre: _____ °C

Saturação: _____ %

A	IS/DI	B	IS/DI	C	IS/DI
<input type="checkbox"/> Tosse		<input type="checkbox"/> Fadiga		<input type="checkbox"/> Anorexia	
<input type="checkbox"/> Dispnéia		<input type="checkbox"/> Mialgia		<input type="checkbox"/> Náusea/ vômito	
<input type="checkbox"/> Expectoração		<input type="checkbox"/> Calafrios		<input type="checkbox"/> Diarréia	
<input type="checkbox"/> Dor no peito		<input type="checkbox"/> Transpiração		<input type="checkbox"/> Dor abdominal	
<input type="checkbox"/> Dor de garganta		<input type="checkbox"/> Anosmia		<input type="checkbox"/> Erupção cutânea	
<input type="checkbox"/> Dor de cabeça		<input type="checkbox"/> Disgesia		<input type="checkbox"/> Artralgia	
<input type="checkbox"/> Congestão nasal		<input type="checkbox"/> Confusão mental		<input type="checkbox"/> Hemoptise	
<input type="checkbox"/> Congestão conjuntival		<input type="checkbox"/> Dor abdominal		<input type="checkbox"/> Cianose	

Total geral: _____ pontos (A+B+C)

NESTE MOMENTO, O PACIENTE ESTÁ:

- Assintomático
- Com sintomas leves, sem limitação das suas atividades diárias
- Com sintomas leves, com limitação das suas atividades diárias
- Com sintomas moderados, doença moderada
- Com sintomas graves
- Com sintomas muito graves

TESTE PARA CONFIRMAÇÃO DE COVID-19:

Teste	Resultado	Data do resultado
<input type="checkbox"/> RT PCR	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	
<input type="checkbox"/> Sorologia	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	
<input type="checkbox"/> Outro. Qual:	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	

Sintomas repertoriais em ordem de importância, particularidade, peculiaridade
(Síndrome Mínima de Valor Máximo – SMVM)

número	Descrição do sintoma em rubrica repertorial
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

Prescrição Homeopática (descrever nome do medicamento, potencia, apresentação, dose, repetição, via de administração, duração)
--

1 -

2 -

3 -

Outros medicamentos não homeopáticos prescritos ou já em uso
--

1 -

2 -

3 -

4 -

5 -

Outras orientações de ordem geral (higiênico/ dietéticas)

1 -

2 -

3 -

4 -

Nome do médico:

CRM:

Assinatura e carimbo:

ANEXO 2

Avaliação do Tratamento Homeopático de Pacientes Sintomáticos Covid-19 Positivo em Relação a Sintomas Físicos e Mentais: Ensaio Clínico Randomizado

Consulta de Seguimento

ID Médico: _____ Data: _____

ID Paciente: _____

Peso: _____ Altura: _____

Consulta número: _____

SINAIS E SINTOMAS ATUAIS					
Identifique, ao lado de cada sintoma, a intensidade do sintoma/ sinal (IS) no paciente, utilizando a seguinte graduação: 0 – ausente; 1 - leve; 2 – moderado; 3 – grave. Identifique também a data de início do referido sintoma: DI Ao final, calcular o score geral somando todos os pontos.					
Febre: _____ °C			Saturação: _____ %		
A	IS/DI	B	IS/DI	C	IS/DI
<input type="checkbox"/> Tosse		<input type="checkbox"/> Fadiga		<input type="checkbox"/> Anorexia	
<input type="checkbox"/> Dispnéia		<input type="checkbox"/> Mialgia		<input type="checkbox"/> Náusea/ vômito	
<input type="checkbox"/> Expectoração		<input type="checkbox"/> Calafrios		<input type="checkbox"/> Diarréia	
<input type="checkbox"/> Dor no peito		<input type="checkbox"/> Transpiração		<input type="checkbox"/> Dor abdominal	
<input type="checkbox"/> Dor de garganta		<input type="checkbox"/> Anosmia		<input type="checkbox"/> Erupção cutânea	
<input type="checkbox"/> Dor de cabeça		<input type="checkbox"/> Disgesia		<input type="checkbox"/> Artralgia	
<input type="checkbox"/> Congestão nasal		<input type="checkbox"/> Confusão mental		<input type="checkbox"/> Hemoptise	
<input type="checkbox"/> Congestão conjuntival		<input type="checkbox"/> Dor abdominal		<input type="checkbox"/> Cianose	
Total geral: _____ pontos (A+B+C)					

TESTE PARA CONFIRMAÇÃO DE COVID-19:		
Teste	Resultado	Data do resultado
<input type="checkbox"/> RT PCR	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	
<input type="checkbox"/> Sorologia	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	
<input type="checkbox"/> TC de tórax		
<input type="checkbox"/> Outro. Qual:	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	

NESTE MOMENTO, O PACIENTE ESTÁ:
<input type="checkbox"/> Assintomático
<input type="checkbox"/> Com sintomas leves, em tratamento domiciliar, sem limitação das suas atividades diárias
<input type="checkbox"/> Com sintomas leves, em tratamento domiciliar, com limitação das suas atividades diárias

<input type="checkbox"/> Internado em enfermaria, sem necessidade de oxigenoterapia
<input type="checkbox"/> Internado em enfermaria, com necessidade de suporte de oxigenoterapia
<input type="checkbox"/> Com sintomas muito graves, internado em UTI
<input type="checkbox"/> Óbito
<input type="checkbox"/> Outro:

Alteração do tratamento homeopático? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Especificar (mudança de medicamento, adição de novo medicamento, suspensão do tratamento, alteração da potência, alteração da repetição, alteração de dose):
1 -
2 -
3 -
4 -
5 -

Efeitos adversos da homeopatia? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Quais?
1 -
2 -
3 -
4 -

Complicações clínicas? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quais?	
<input type="checkbox"/> Pneumonia	<input type="checkbox"/> Infecção secundária
<input type="checkbox"/> Anemia	<input type="checkbox"/> Eventos trombóticos
<input type="checkbox"/> Arritmia cardíaca	<input type="checkbox"/> Choque
<input type="checkbox"/> Insuficiência renal	<input type="checkbox"/> Disfunção cardíaca
<input type="checkbox"/> SDRA	<input type="checkbox"/> Outro:

Medicamentos não homeopáticos associados durante o tratamento	
<input type="checkbox"/> Antiviral	<input type="checkbox"/> Corticóides
<input type="checkbox"/> Antibiótico	<input type="checkbox"/> Anti TNF
<input type="checkbox"/> Antimalárico	<input type="checkbox"/> Antitérmicos
<input type="checkbox"/> Anti helmíntico	<input type="checkbox"/> Antitussígenos
<input type="checkbox"/> Fitoterápico	<input type="checkbox"/> AINH
<input type="checkbox"/> Anticoagulante	<input type="checkbox"/> Outro:

Comparado ao dia de início do tratamento homeopático, o paciente apresentou:
<input type="checkbox"/> Melhora muito grande
<input type="checkbox"/> Melhora leve
<input type="checkbox"/> Quadro inalterado
<input type="checkbox"/> Piora leve
<input type="checkbox"/> Piora acentuada
<input type="checkbox"/> Piora muito grave

Se melhora, após quanto tempo do início do tratamento homeopático, começou a sentir alívio dos sintomas?

_____ Horas; _____ Dias

Sintomas repertoriais em ordem de importância, particularidade, peculiaridade
(Síndrome Mínima de Valor Máximo – SMVM)

Seguimento

número	Descrição do sintoma em rubrica repertorial
1	
2	
3	
4	

Prescrição Homeopática de seguimento (descrever nome do medicamento, potencia, apresentação, dose, repetição, via de administração, duração)

1 -

2 -

3 -

Nome do médico:

CRM:

Assinatura e carimbo:

ANEXO 3

Avaliação do Tratamento Homeopático de Pacientes Sintomáticos Covid-19 Positivo em Relação a Sintomas Físicos e Mentais: Ensaio Clínico Randomizado

Resumo do Caso (Alta Médica)

ID Médico: _____ Data: _____

ID Paciente: _____

Peso: _____

Duração do tratamento (número de dias desde a primeira consulta até a alta médica do tratamento):

TESTE PARA CONFIRMAÇÃO DE COVID-19:

Teste	Resultado	Data do resultado
<input type="checkbox"/> RT PCR	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	
<input type="checkbox"/> Sorologia	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	
<input type="checkbox"/> TC de tórax		
<input type="checkbox"/> Outro. Qual:	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	

Complicações clínicas?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Quais?
<input type="checkbox"/> Pneumonia		<input type="checkbox"/> Infecção secundária
<input type="checkbox"/> Anemia		<input type="checkbox"/> Eventos trombóticos
<input type="checkbox"/> Arritmia cardíaca		<input type="checkbox"/> Choque
<input type="checkbox"/> Insuficiência renal		<input type="checkbox"/> Disfunção cardíaca
<input type="checkbox"/> SDRA		<input type="checkbox"/> Outro:

SINAIS E SINTOMAS ATUAIS

Identifique, ao lado de cada sintoma, a intensidade do sintoma/ sinal (IS) no paciente, utilizando a seguinte graduação: 0 – ausente; 1 - leve; 2 – moderado; 3 – grave.

Identifique também a data de início do referido sintoma: DI

Ao final, calcular o score geral somando todos os pontos.

Febre: _____ °C

Saturação: _____ %

A	IS/DI	B	IS/DI	C	IS/DI
<input type="checkbox"/> Tosse		<input type="checkbox"/> Fadiga		<input type="checkbox"/> Anorexia	
<input type="checkbox"/> Dispneia		<input type="checkbox"/> Mialgia		<input type="checkbox"/> Náusea/ vômito	

<input type="checkbox"/> Expectoração		<input type="checkbox"/> Calafrios		<input type="checkbox"/> Diarréia	
<input type="checkbox"/> Dor no peito		<input type="checkbox"/> Transpiração		<input type="checkbox"/> Dor abdominal	
<input type="checkbox"/> Dor de garganta		<input type="checkbox"/> Anosmia		<input type="checkbox"/> Erupção cutânea	
<input type="checkbox"/> Dor de cabeça		<input type="checkbox"/> Disgesia		<input type="checkbox"/> Artralgia	
<input type="checkbox"/> Congestão nasal		<input type="checkbox"/> Confusão mental		<input type="checkbox"/> Hemoptise	
<input type="checkbox"/> Congestão conjuntival		<input type="checkbox"/> Dor abdominal		<input type="checkbox"/> Cianose	
Total geral: _____ pontos (A+B+C)					

Medicamentos não homeopáticos associados durante o tratamento

<input type="checkbox"/> Antiviral	<input type="checkbox"/> Corticóides
<input type="checkbox"/> Antibiótico	<input type="checkbox"/> Anti TNF
<input type="checkbox"/> Antimalárico	<input type="checkbox"/> Antitérmicos
<input type="checkbox"/> Anti helmíntico	<input type="checkbox"/> Antitussígenos
<input type="checkbox"/> Fitoterápico	<input type="checkbox"/> AINH
<input type="checkbox"/> Anticoagulante	<input type="checkbox"/> Outro:

No momento da alta do tratamento homeopático, o paciente estava:

<input type="checkbox"/> Muito melhor, sem sintomas
<input type="checkbox"/> Melhor, mas mantinha algum tipo de sintoma.
<input type="checkbox"/> Teve que interromper o tratamento por agravação do quadro – sem oxigenoterapia
<input type="checkbox"/> Teve que interromper o tratamento por agravação do quadro – com oxigenoterapia
<input type="checkbox"/> Teve que ser transferido para a UTI
<input type="checkbox"/> Quis interromper o tratamento homeopático
<input type="checkbox"/> Óbito

Caso o paciente tenha tido melhora do quadro com o tratamento homeopático, após quanto tempo de tratamento percebeu melhora do quadro geral (do dia em que iniciou a usar a medicação homeopática)? _____ Dias

O paciente ainda apresenta algum sintoma físico ou mental que necessitará acompanhamento? Especificar qual (is):

--

Observações sobre o caso (caso se faça necessário):

--

--

Nome do médico:	CRM:
Assinatura e carimbo:	

Avaliação do Tratamento Homeopático de Pacientes Sintomáticos Covid-19 Positivo em Relação a Sintomas Físicos e Mentais: Ensaio Clínico Randomizado

ESCALA HADS - AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Nome do Paciente:

Nome do Responsável pela Aplicação do Teste:

Data: ___ / ___ / ____

Este questionário foi construído para ajudar a saber como você se sente. Pedimos-lhe que responda a cada uma das perguntas levando em conta a resposta que melhor descreve a forma como tem se sentido na última semana. Não demore muito tempo pensando nas respostas. A sua reação imediata a cada questão será provavelmente mais correta do que uma resposta muito ponderada. Por favor, responda apenas uma alternativa para cada pergunta.

1. Sinto-me tenso(a) ou nervoso(a):			
<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo (3)	<input type="checkbox"/> boa parte do tempo (2)	<input type="checkbox"/> de vez em quando (1)	<input type="checkbox"/> nunca (0)
2. Ainda gosto das coisas de que costumava gostar:			
<input type="checkbox"/> tanto quanto antes (0)	<input type="checkbox"/> não tanto quanto antes (1)	<input type="checkbox"/> só um pouco (2)	<input type="checkbox"/> não tenho prazer em nada (3)
3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:			
<input type="checkbox"/> sim, e muito forte (3)	<input type="checkbox"/> sim, mas não muito forte (2)	<input type="checkbox"/> um pouco, mas não me preocupa (1)	<input type="checkbox"/> eu não me sinto assim (0)
4. Consigo rir e ver o lado divertido das coisas:			
<input type="checkbox"/> do mesmo jeito que antes (0)	<input type="checkbox"/> não tanto quanto antes (1)	<input type="checkbox"/> muito poucas vezes (2)	<input type="checkbox"/> não consigo mais (3)
5. Estou com a cabeça cheia de preocupações:			
<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo (3)	<input type="checkbox"/> boa parte do tempo (2)	<input type="checkbox"/> de vez em quando (1)	<input type="checkbox"/> quase nunca (0)
6. Sinto-me animado(a):			

<input type="checkbox"/> nunca (3)	<input type="checkbox"/> de vez em quando (2)	<input type="checkbox"/> muitas vezes (1)	<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo (0)
7. Sou capaz de ficar descontraidamente sentado(a) e me sentir relaxado(a):			
<input type="checkbox"/> quase sempre (0)	<input type="checkbox"/> muitas vezes (1)	<input type="checkbox"/> poucas vezes (2)	<input type="checkbox"/> nunca (3)
8. Sinto-me mais lento(a), como se fizesse as coisas ou pensasse mais devagar:			
<input type="checkbox"/> quase sempre (3)	<input type="checkbox"/> muitas vezes (2)	<input type="checkbox"/> poucas vezes (1)	<input type="checkbox"/> nunca (0)
9. Fico tão apreensivo(a) ou com medo, que até sinto um aperto no estômago:			
<input type="checkbox"/> nunca (0)	<input type="checkbox"/> às vezes (1)	<input type="checkbox"/> muitas vezes (2)	<input type="checkbox"/> quase sempre (3)
10. Perdi o interesse em cuidar da minha aparência:			
<input type="checkbox"/> Completamente (3)	<input type="checkbox"/> Não dou a atenção que devia (2)	<input type="checkbox"/> talvez não tanto quanto antes (1)	<input type="checkbox"/> me cuido do mesmo jeito que antes (0)
11. Eu me sinto inquieta (o), como se eu não pudesse ficar parada (o) em lugar nenhum:			
<input type="checkbox"/> sim, demais (3)	<input type="checkbox"/> bastante (2)	<input type="checkbox"/> não muito (1)	<input type="checkbox"/> nunca me sinto assim (0)
12. Fico animada (o) esperando as coisas boas que estão por vir:			
<input type="checkbox"/> tanto quanto antes (0)	<input type="checkbox"/> não tanto quanto antes (1)	<input type="checkbox"/> bem menos do que antes (2)	<input type="checkbox"/> quase nunca (3)
13. De repente, tenho sensações de entrar em pânico			
<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo (3)	<input type="checkbox"/> bastante vezes (2)	<input type="checkbox"/> de vez em quando (1)	<input type="checkbox"/> nunca (0)
14. Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:			
<input type="checkbox"/> muitas vezes (0)	<input type="checkbox"/> de vez em quando (1)	<input type="checkbox"/> poucas vezes (2)	<input type="checkbox"/> quase nunca (3)
RESULTADO DO TESTE (TOTAL PONTOS):	A:		D:
Ansiedade: questões (1,3,5,7,9,11,13) Depressão: questões (2,4,6,8,10,12 e 14)	Score: 0 – 7 pontos: improvável 8 – 11 pontos: possível – (questionável ou duvidosa) 12 – 21 pontos: provável		

ANEXO 5

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
EM CONFORMIDADE COM A RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012, DO
CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE.

Dados de identificação

Título do Projeto: Avaliação do Tratamento Homeopático de Pacientes Sintomáticos Covid-19 Positivo em Relação a Sintomas Físicos e Mentais: Ensaio Clínico Randomizado
Pesquisadores Responsáveis: José Eduardo Fuser Bittar e Renata Lemonica

Você está sendo convidado (a) para participar, voluntariamente, desta pesquisa clínica **“Avaliação do Tratamento Homeopático de Pacientes Sintomáticos Covid-19 Positivo em Relação a Sintomas Físicos e Mentais: Ensaio Clínico Randomizado”**, porque é portador da doença causada pelo coronavírus (Covid-19). Este é um estudo sobre a eficácia do tratamento homeopático em pacientes portadores de Covid-19 e pode ser associado ao tratamento convencional.

Leia cuidadosamente o que segue e me pergunte sobre qualquer dúvida que você tiver. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso aceite fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que consta em duas vias. Uma via pertence a você e a outra ao pesquisador responsável. Em caso de recusa você não sofrerá nenhuma penalidade.

Todas as páginas serão rubricadas pelo pesquisador responsável ou pessoa por ele delegada e pelo participante de pesquisa (Resolução CNS 466 de 2012, item IV.5.d).

Você também pode obter informações sobre esta pesquisa no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos – REBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>) ou CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep- SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília/DF).

É importante você saber que:

1. A sua participação nesta pesquisa consistirá em consentir que seja medicado com remédios homeopáticos, concomitantemente ou não a outros tratamentos prescritos dentro da medicina convencional, e ser seguido, através de consultas e questionários, por médicos homeopatas especialistas, que entrarão em contato via telefone, ou presencialmente no ambulatório do HCFMB, em casos necessários. Será realizada consulta médica homeopática para identificação do melhor remédio de tratamento. Cada consulta durará em média 20 minutos. Também será aplicada a escala HADS, para diagnóstico de ansiedade e depressão. Não haverá gravação áudio ou visual de nenhum procedimento. Você poderá receber medicação homeopática ou medicamento placebo composto de água e álcool etílico a 20%, sendo a possibilidade de receber um ou outro gerada por sorteio (de acordo com a Resolução 466/2012, inciso IV.4, item b). Toda medicação fornecida será gratuita e deverá ser retirada por você na farmácia homeopática indicada pelos pesquisadores. Você será responsável por tomar os medicamentos homeopáticos

prescritos. Ao concordar com a participação nesta pesquisa, você estará contribuindo para esclarecimentos acerca da ação dos remédios homeopáticos nos casos sintomáticos leves de Covid-19, sua eficiência e seu tempo de duração. Sua participação neste estudo é de caráter exclusivamente voluntário, ou seja, não há remuneração pela participação, contudo as despesas do participante de pesquisa associadas a participação na pesquisa serão ressarcidas, nos termos previstos pela Resolução 466/2012, item IV.3.g.

2. Você será seguido, com consultas posteriores, com a frequência que se faça necessária, até que seu caso tenha sido resolvido, ou até quando você desejar. Um contato telefônico será realizado após 30 dias da sua alta médica para verificação do seu estado de saúde;

3. Existe sempre a possibilidade da medicação poder trazer algum risco para o paciente, mas estes seriam leves e todo cuidado será tomado pelo médico homeopata responsável pelo seu caso, sendo que você receberá orientação e assistência integral e imediata, sem nenhum ônus, caso haja complicações e danos decorrentes da pesquisa, durante o tempo que se faça necessário (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.3.1 e II.3.2). Poderão ocorrer sintomas leves de agravação do quadro clínico, bem como reações alérgicas cutâneas. Caso surja qualquer dúvida ou qualquer desconforto, você poderá entrar em contato com seu médico, que terá prontidão em poder avaliar e responder suas perguntas. Você também terá garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.h).

4. Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa e sem nenhum prejuízo;

5. É garantido total sigilo do seu nome, ficha clínica, respostas dos questionários ou dados relatados nesta pesquisa. Os pesquisadores do estudo, bem como as autoridades regulatórias, poderão ter acesso a estas informações caso solicitado, sem que, com isto, a confidencialidade seja quebrada;

6. Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos após o término da pesquisa;

7. Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 as 11.30 e das 14.00 às 17 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - SP. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo.

Concordo em participar da pesquisa.

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Pesquisadores:



José Eduardo Fuser Bittar, Endereço: Rua da Amizade, 300 – Bairro Recanto Azul – CEP: 18.603-030 – Botucatu – SP. Telefone: (14)996712960, email: j.bittar@uol.com.br



Renata Lemonica, Serviço de Acupuntura e Homeopatia do HCFMB, Endereço: Campus de Botucatu, Avenida Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, S/N - Jardim São Jose – CEP - 18618-970. Telefone: (14)3815-3186, email: renatalemonica@gmail.com

ANEXO 6

Botucatu, 03 de outubro de 2020

Termo de Compromisso

Eu, Renata Lemonica, RG 22.327.875-0, pesquisadora responsável pelo projeto Avaliação do Tratamento Homeopático de Pacientes Sintomáticos Covid-19 Positivo em Relação a Sintomas Físicos e Mentais: Ensaio Clínico Randomizado, me comprometo formalmente a encaminhar qualquer eventual evento adverso sério para a Conep em até 24 horas. Lembrando que, conforme aponta a literatura, a homeopatia tende sempre a apresentar efeitos adversos nulos ou muito leves e transitórios.

Sem mais, me coloco a disposição,

A rectangular box containing a handwritten signature in black ink. The signature is cursive and appears to read 'Renata Lemonica'.

Renata Lemonica, Serviço de Acupuntura e Homeopatia do HCFMB, Endereço: Campus de Botucatu, Avenida Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, S/N - Jardim São Jose – CEP - 18618-970. Telefone: (14)3815-3186, email: renatalemonica@gmail.com

ANEXO 7

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU - UNESP

ANUÊNCIA DO HCFMB

DECLARO que tenho CIÊNCIA e AUTORIZO a realização do projeto de pesquisa intitulado
Avaliação do Tratamento Homeopático de Pacientes Sintomáticos Covid-19 Positivo em Relação
a Sintomas Físicos e Mentais: Ensaio Clínico Randomizado.



a ser desenvolvido pelo (a) pesquisador (a)

Renata Lemonica

sob a orientação do (a)

Karina Pavão Patricio

tendo como cenário de pesquisa o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
de Botucatu (HCFMB).

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisador (a) aos
requisitos da Resolução 466/12 CNS e suas complementares, comprometendo-se o (a)
mesmo (a) a utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa, exclusivamente,
para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações
em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

DECLARO ainda, que o projeto de pesquisa não deverá acarretar nenhum ônus
financeiro para o SUS ou para o participante da pesquisa. Caso contrário, tenho
a liberdade de retirar minha anuência a qualquer momento da pesquisa sem
penalização alguma.

Antes de iniciar a pesquisa, o (a) pesquisador (a) deverá apresentar a esta Instituição
o Parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em
Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, credenciado ao Sistema CEP/CONEP.

Botucatu, 31 de agosto de 2020

Prof. Assoc. André Luis Balbi
Superintendente do HCFMB

Superintendência do Hospital das Clínicas
Distrito do Rubião Júnior s/n - CEP 18618-970
Botucatu | São Paulo | Brasil
Tel. (14) 3811-6215 | 3811-6218 | 3811-6100 | Fax. 3882-5387
www.hcfmb.unesp.br | pesquisadgaa@hcfmb.unesp.br

Sip: 326/2020

ID HCFMB: 1316705

Acadêmica rotina hospitalar

Acadêmica com fomento

Acadêmica sem fomento

Patrocinado/UPCLIN

Aguardando fomento

Outros



Turnitin Relatório de Originalidade

Projetado em: 19-jun-2024 9:40 AM -03

Identificação: 228824916

Cópia de: Palavras: 8541

Enviado: 1

covid Por RENATA LEMÔNICA

Índice de Semelhança	Semelhança por Fonte
0%	Biblioteca Escolar: 0%
	Publicações: 0%
	Documentos de Aluno: 0%

Evaluation of individualised homeopathic medicines in the treatment of mild to moderate symptomatic COVID-19 managed at home: a double-blind, placebo-controlled, randomised exploratory clinical trial. ABSTRACT Introduction: Homeopathy has shown promise in fighting epidemics, leading to potential applications in the COVID-19 clinical cases. Objective: To assess the impact of individualised homeopathic medicines (IHM) in improving clinical outcomes and time to medical discharge in COVID-19 patients Design: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group exploratory clinical trial was conducted in a São Paulo state municipality, Brazil, between February and July 2021. Methods: 82 (unvaccinated) patients with confirmed SARS-CoV-2 infection and manageable mild to moderate COVID-19 symptoms were randomly assigned to placebo or IHM groups. Utilizing unique global COVID-19 symptom scores symptom assessment was performed. Statistical analysis involved 68 patients (32 IHM; 36 placebo). Results: No significant initial disparity existed in total COVID-19 symptom scores between the groups. The IHM group exhibited a significantly shorter mean time from initial appointment to medical discharge compared to placebo ($p < 0.05$; IHM 74.5 hours (+/- 57.47, 95% CI: 55.73-93.27); placebo 137.42 hours (+/- 87.85, 95% CI: 106.98-167.86)). Employing the chi-square trend test at selected time points (74.5 and 137.42 hours, corresponding to mean discharge times), COVID-19 scores demonstrated sustained IHM-associated reductions ($p < 0.05$). Conclusion: COVID-19 symptom scores and time to medical discharge were significantly reduced by treatment with IHM compared to placebo, suggesting a potential role for IHM in managing mild to moderate COVID-19 symptoms at home. Trial registration: RBR-4pn5whh (ReBEC). KEYWORDS Coronavirus; Clinical Trial; Homeopathy; COVID-19 1- INTRODUCTION Most people who become ill from COVID-19 have mild to moderate symptoms and recover without special treatment. However, some develop a serious condition and need medical attention.1 The clinical features of COVID-19 range from an asymptomatic state to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ dysfunction.2 Lu et al.3 performed a meta-analysis of the clinical presentation of COVID-19 patients and found the main symptoms to be: fever (88.3%); cough (68.6%); myalgia or fatigue (35.8%); expectoration (23.2%); dyspnoea (21.9%); headache or dizziness (12.1%); diarrhoea (4.8%) and vomiting/nausea (3.9%). Hypoxia/anosmia and hyposmia/ageusia were also reported as frequent symptoms.4

www.turnitin.com/turnitinreport_printview.asp?app=1&id=1&user=10&doc=228824916&doc=0&doc=2&doc=6&doc=11&doc=7546329191&lang=pt_br

With regards to the duration of COVID-19, the average time reported from the onset of the symptoms to dyspnoea, hospital admission and ARDS was 5 days (range 1-10 days), 7 days (range 4-8) and 8 days (range 6-12) respectively.5 The average time from the onset of symptoms until the need for invasive mechanical ventilation or death was 11 or 23 days respectively.6 The RT-PCR (reverse-transcriptase polymerase chain reaction) test is considered the gold standard method for the diagnosis of COVID-19, as it can reliably detect the presence of SARS-CoV-2 in a patient sample, preferably obtained by nasopharyngeal swab. PCR is a specific test capable of detecting viral RNA between 2 and 5 days after infection, when significant viral replication occurs within the cells of the infected patient. The test is most reliable in samples collected around the 3th day from the onset of symptoms.7-10 Treatment for infection caused by SARS-CoV-2 is essentially supportive and symptomatic, allowing mild cases to be treated at home, with adjunctive advice on danger signs, maintaining hydration, nutrition, and fever and cough control.2 In addition to the impact on physical health, the impact of the pandemic on mental health is being widely reported in the scientific literature. Individuals impacted by COVID-19 are at an increased risk of experiencing a wide range of mental health issues such as depression, anxiety disorders, panic attacks, irrational anger, impulsivity, somatization disorder, sleep disorders, emotional disturbances, disinterest behaviour, decreased concentration, posttraumatic stress symptoms, suicidal behaviour; many of which require special mental health care attention.11-13 Medical efforts to tackle the impact of COVID-19 from diverse areas of knowledge are in high demand, and integrative and complementary medicine is now recommended by some countries.14-16 Consistent with this, it should be noted that homeopathy has a well-documented history of use in the face of many epidemics.17-19 Within Brazil, it has been reported that homeopathy has contributed to a decrease in incidence rates and has reduced the impact on the population's health from epidemics of Dengue fever.20-22 In the face of the COVID-19 pandemic, several studies have been published on possible homeopathic treatments for symptomatic cases of COVID-19 in several countries around the world, showing a positive effect.23-27 Taking into consideration the severity and challenges of the pandemic as a global public health issue affecting both physical and mental health, and the fact that proven and effective treatment protocols have not become fully established, homeopathic treatment could be a potential therapeutic option, especially in mild to moderate cases that can be managed at home. The objective of this study was to evaluate the improvement of clinical symptoms and the time to medical discharge in patients with mild to moderate acute SARS-CoV-2 infection treated at home with individualised homeopathic medicines (IHM). We also intended to describe the mental health status at baseline and the most common homeopathic drugs prescribed. 2- METHODS Trial Design and Setting The study was a prospective, single centre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, exploratory clinical trial performed on symptomatic COVID-19 patients with mild to moderate symptoms who were deemed manageable at home and referred to the study by the public health department of a medium-sized municipality in São Paulo state, Brazil. Patients remained at home throughout the study. The research team did not conduct any in-person visits with the patients and instead only communicated with them via cell phone. Ethical Approval and Trial Registration The study was approved by the Research Ethics Committee (CEP - Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu) on September 15th 2020, process number 4.383.996, and by the National Research Ethics Committee (CONEP) on November 6th 2020, process 37935120.6.0000.541. The study was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC; registration number RBR-4pn5whh) retrospectively in April 2022, and assigned the Universal Trial Number U1111-1276-1815. The study meets the requirements of the Declaration of Helsinki and the recommendations of Resolution 466/12 of the National Health Council of Brazil. Participant Recruitment and Eligibility The researchers were granted access to a centralised database containing symptomatic, RT-PCR-positive COVID-19 cases, identified at both the Hospital Service for Epidemiological Surveillance of a regional reference hospital and the municipality's COVID-19 Service.

www.turnitin.com/turnitinreport_printview.asp?app=1&id=1&user=10&doc=228824916&doc=0&doc=2&doc=6&doc=11&doc=7546329191&lang=pt_br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do Tratamento Homeopático de Pacientes Sintomáticos Covid-19 Positivo em Relação a Sintomas Físicos e Mentais: Ensaio Clínico Randomizado

Pesquisador: RENATA LEMONICA

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 4

CAAE: 37935120.6.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Gestão das Atividades Acadêmicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.383.996

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1567054.pdf, de 15/10/2020).

INTRODUÇÃO

O grupo coronavírus humano é responsável por ocasionar doenças respiratórias, sendo associados ao potencial desencadeamento da Síndrome Respiratória Aguda Grave. Desde dezembro de 2019 um novo subtipo de coronavírus foi identificado em pacientes com pneumonia na cidade de Wuhan, na China e recebeu a denominação de Sars-CoV-2 (Covid-19). Desde então o número de casos de Covid-19 cresce em todo o mundo, sendo que foi considerada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde em março de 2020 e tem se mostrado como um grande desafio global em saúde. Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tratamento homeopático em pacientes sintomáticos com diagnóstico confirmado de Covid-19, em relação a desfechos clínicos e tempo de tratamento, bem como com relação aos desfechos de ansiedade e depressão associados à infecção. Pretende também perceber se há relação entre o uso de tratamento homeopático e desfechos físicos e/ou mentais residuais relacionados à infecção por Sars-Cov-2. A metodologia adotada será um ensaio clínico controlado, randomizado, paralelo. Deverão ser avaliados 130 indivíduos com infecção por Covid-19, sintomáticos leves, com

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br