

NOVOS MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS

**Uso dos fármacos modernos
segundo o princípio da similitude**



NOVOS MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS



Similia Similibus Curentur

Volume I

Fundamentação Científica do Princípio da Similitude na Farmacologia Moderna

Marcus Zulian Teixeira

**NOVOS MEDICAMENTOS
HOMEOPÁTICOS**

Uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude

**Volume I
Fundamentação Científica do Princípio da
Similitude na Farmacologia Moderna**

2ª edição - revisada e atualizada

**São Paulo
Edição do Autor
2021**



Copyright © 2021 Marcus Zulian Teixeira (editor)

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta obra pode ser reproduzida, arquivada ou transmitida, de nenhuma forma ou por nenhum meio, sem a permissão expressa do editor.

ISBN: 978-65-00-18034-3 (20/02/2021)



Como citar essa obra:

Teixeira, Marcus Zulian. Fundamentação científica do princípio da similitude na farmacologia moderna. 2ª edição - revisada e atualizada. In: _____. *Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude (Volume I)*. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira, 2021, 387 p. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1148202>

Formato eBook Kindle (Amazon). Disponível em: <https://www.amazon.com/dp/b08zhqbpfx>

Prof. Dr. Marcus Zulian Teixeira

<http://www.homeozulian.med.br>

[Currículo Lattes \(CNPQ\)](#)

[ORCID](#)

[Biblioteca Virtual em Saúde \(BVS - Brasil\)](#)

Fundamentação Científica do Princípio da Similitude na Farmacologia Moderna

SUMÁRIO



Sumário

Introdução	09
Método homeopático de tratamento das doenças	10
Efeito rebote das drogas modernas	16
Similitude na Homeopatia	19
Exemplos de curas homeopáticas verificadas involuntariamente por médicos da Escola Antiga	20
Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar os poderes curativos das drogas	35
Princípio da similitude	52
Experimentação patogenética homeopática	70
Similitude na Farmacologia	85
Similitude na homeopatia	86
Comparações conceituais entre homeopatia e farmacologia	95
Fundamentação científica da similitude na farmacologia	98
Exemplos de similitude na farmacologia moderna	101
Drogas cardiovasculares	102
Drogas neurológicas, analgésicas e anestésicas	120
Drogas psiquiátricas	135
Drogas imunológicas e antialérgicas	152
Drogas hematológicas	164
Drogas renais	169

Drogas gastrintestinais	172
Drogas pulmonares	179
Drogas oftalmológicas	183
Drogas dermatológicas	186
Drogas ginecológicas e obstétricas	189
Drogas reumatológicas	192
Utilização do efeito rebote na terapêutica clínica	194
Publicações Científicas	196
O princípio da similitude na farmacologia moderna	197
Evidências do princípio da similitude nas iatrogenias fatais dos fármacos modernos	221
Antiinflamatórios, infarto do miocárdio, efeito rebote e similitude	240
Broncodilatadores, asma fatal, efeito rebote e similitude	245
Antidepressivos, suicidalidade e efeito rebote	250
Estatinas, complicações vasculares, efeito rebote e similitude	268
Drogas supressoras da acidez gástrica, hipersecreção ácida rebote e similitude	285
Efeito rebote dos fármacos modernos: risco fatal da alopatia e embasamento farmacológico da homeopatia	305
Outras publicações científicas	341
Bibliografia	346

Fundamentação Científica do Princípio da Similitude na Farmacologia Moderna

INTRODUÇÃO

Método homeopático de tratamento das doenças

Efeito rebote das drogas modernas



Método homeopático de tratamento das doenças¹

Na sistematização do método homeopático de tratamento das doenças, Samuel Hahnemann estipula quatro pressupostos fundamentais: *princípio de cura pelos semelhantes, experimentação das substâncias medicinais em indivíduos sadios, medicamento dinamizado e medicamento individualizado.*

Aplicando o princípio da similitude terapêutica dentre as substâncias previamente experimentadas, Hahnemann propõe selecionar o medicamento que despertou um conjunto de sintomas com maior semelhança aos sintomas do indivíduo enfermo (totalidade sintomática característica), com o intuito de estimular uma reação do organismo contra os sintomas da doença natural. Por ser oposto ao método de tratamento enantiopático (princípio dos contrários), utilizado pela medicina convencional na palição imediata dos sintomas incomodativos das doenças, causa estranheza a sua aplicabilidade prática.

Ao longo do desenvolvimento da doutrina homeopática, Hahnemann manteve uma postura racional, científica e experimental descrevendo os fenômenos que as drogas despertavam no estado de saúde humano e buscando correlacionar suas observações clínicas com as melhores evidências da literatura médico-científica de sua época.

Após a auto-experimentação da *Cinchona officinalis*, Hahnemann buscou confirmações (argumentos fortes) através da “analogia” e da “enumeração”, investigando os relatos clínicos de médicos antigos e encontrando inúmeras citações que alçavam o princípio da similitude à categoria de “lei natural” e endossavam o seu raciocínio lógico indutivo: *para uma substância curar determinados sintomas nos indivíduos humanos doentes ela deve provocar sintomas semelhantes nos experimentadores sadios.*

Na “Introdução” do *Organon da arte de curar*,² discorre sobre centenas de exemplos de curas homeopáticas involuntárias verificadas por médicos da “Escola Antiga”, fundamentando suas observações iniciais sobre o princípio da similitude em 247 referências bibliográficas de autores diversos:

“Murray, que cito entre muitos outros, em sua experiência diária, coloca entre os sintomas principais que o *tabaco* produz a vertigem, as náuseas e a ansiedade. Pois *Diemberbroech* curou-se das vertigens, das náuseas e da ansiedade, com o uso do cachimbo, quando se viu atacado destes sintomas em meio aos socorros que seu dever o obrigava prestar às vítimas das enfermidades epidêmicas da Holanda”.

“Os prejudiciais efeitos que alguns autores, *Georgi* entre outros, atribuem à *Agaricus muscarius*, usada pelos habitantes de Kamtschatka, e que consistem em tremores e convulsões epilêpticas, tem se convertido em efeitos saudáveis nas mãos de *C. G. Whistling*, que empregou este cogumelo com sucesso contra as convulsões acompanhadas

¹ Teixeira MZ. O princípio homeopático de cura ao longo da história da medicina. *Rev Homeopatia (São Paulo)*.2007; 70(1-4): 55-78. Disponível em: [ResearchGate](#)

² Hahnemann S. Exposição da doutrina homeopática ou *Organon da arte de curar*. Traduzido da 6ª edição alemã. São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos Benoit Mure, 1984.

Introdução

por tremor, e nas de *J. C. Bernhardt*, que também se serviu dela vantajosamente contra uma espécie de epilepsia”.

“[...] De onde procede a virtude curativa do *arsênico* em algumas formas de febres intermitentes, virtude atestada por milhares de exemplos, mas que ainda não se tem suficiente precaução em sua aplicação prática, e que preconizada já há muitos séculos por *Nicolás Myrepsus*, foi plenamente comprovada depois por *Slevogt, Molitor, Jacobi, J. C. Bernhardt, Fauve, Brera, Darwin, May, Jackson, Jungken* e *Fowler*, se não estivesse fundamentada na virtude de produzir a febre, que todos os observadores, principalmente *Amatus Lusitanus, Degner, Buchholz, Heun* e *Knape* assinalaram entre os inconvenientes da administração dessa substância? Parece indubitável que o arsênico é um remédio efficacíssimo contra a angina do peito, como *E. Alexander* afirma, entendendo-se o que *Tachenius, Guilbert, Preussius, Thilenius* e *Pyl* observaram, isto é, que esse óxido determina uma forte opressão no peito, *Greselius* uma dispnéia sufocante, e *Majault*, enfim, acessos súbitos de asma, acompanhados de uma grande prostração de forças”.

Em 1796, Hahnemann inaugura a homeopatia apresentando sua proposta terapêutica ao meio acadêmico com a publicação do artigo “*Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar os poderes curativos das drogas*” no *Jornal de Hufeland (Journal der praktischen Arzneykunde)*^{3,4} exemplificando a *ação primária direta das drogas* a *ação secundária indireta do organismo* (reação vital curativa) dos fármacos de sua época. Sistematizando estas propriedades farmacológicas levantadas por Hahnemann em alguns exemplos, teríamos:

Tabaco da Virgínia (*Nicotiana tabacum*). **Ação primária direta:** Diminui os sentidos externos e obscurece o intelecto; priva os músculos voluntários de sua irritabilidade, retirando, temporariamente, a influência do poder cerebral (por isto é empregado de forma contrária para a catalepsia e outros distúrbios com excitação mental, com alívio temporário e piora subsequente dos quadros). A ação direta se limita a algumas horas. **Ação secundária indireta:** Melhora da fraqueza mental; tendência à epilepsia, hipocondria e histeria.

Agárico (*Agaricus muscarius*). **Ação primária direta:** Produz uma mania furiosa e embriagada (combinada com uma determinação vingativa e audaz, disposição para fazer versos, profetizar, etc.), exaltação da força, tremores e convulsões. Sua ação direta dura entre 12 e 16 horas. **Ação secundária indireta:** Empregado com sucesso na epilepsia (causada pelo medo), combinada com tremor. Remove afecções mentais e possessão, similares às que causa.

Arsênico (*Arsenicum album*). **Ação primária direta:** Tendência a excitar o espasmo dos vasos sanguíneos e calafrios, com paroxismos diários; com o uso contínuo, em grandes doses, causa, gradualmente, um estado febril quase constante; diminuição do tônus da fibra muscular e da sensibilidade dos nervos (paralisias); promove a tosse; causa alguma doença crônica de pele (com descamação). Sua ação direta permanece por vários dias, produzindo-se o acúmulo tóxico de doses repetidas com frequência. **Ação secundária indireta:** Tratamento da febre intermitente, com recorrência diária; útil na febre héctica e remitente; em certos tipos de paralisias; na tosse; em doenças de pele semelhantes.

³ Hahnemann S. Essay on a new principle for ascertaining the curative power of drugs, and some examinations of the previous principles. *Journal der praktischen Arzneykunde*. 1796; 2: 391.

⁴ Hahnemann S. Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar os poderes curativos das drogas. *Rev Homeopatia (São Paulo)*. 1994; 59 (3-4): 32-65.

Introdução

Caminhando em seu raciocínio lógico, Hahnemann esboça uma explicação fisiológica para esta “lei natural de cura”, separando os fenômenos observados na experimentação humana das diversas substâncias medicinais de sua época em duas classes distintas, *ação primária dos medicamentos* e *ação secundária ou reação vital do organismo*, estipulando um *mecanismo de ação universal para os medicamentos*, observado nas diversas sensações e funções orgânicas. Exemplifica este mecanismo nos efeitos farmacológicos das drogas da sua época:

“[...] A mão que é banhada em água quente, a princípio fica muito mais quente do que a outra não banhada (ação primária); porém, após ser retirada da água quente e estar completamente enxuta novamente, torna-se fria depois de algum tempo e, finalmente, muito mais fria do que a outra (ação secundária). Depois de aquecida por um intenso exercício físico (ação primária), a pessoa é atingida por frio e tremores (ação secundária). Para quem ontem se aqueceu com bastante vinho (ação primária), hoje qualquer ventinho é muito frio (ação oposta do organismo; secundária). Um braço mergulhado por tempo muito longo em água muito fria é, a princípio, muito mais pálido e frio (ação primária) do que o outro; porém, fora da água e enxuto, torna-se, a seguir, não apenas mais quente do que o outro, mas também vermelho, quente e inflamado (ação secundária, reação da força vital). À ingestão de café forte, segue-se uma superexcitação (ação primária); porém, um grande relaxamento e sonolência (reação; ação secundária) permanecem por algum tempo se não continuarem a ser suprimidos através de mais café (paliativo, de curta duração). Após o sono profundo e entorpecedor produzido pelo ópio (ação primária), a noite seguinte será tanto mais insone (reação, ação secundária). Depois da constipação produzida pelo ópio (ação primária), segue-se a diarreia (ação secundária) e, após purgativos que irritam os intestinos, sobrevêm obstrução e constipação por vários dias (ação secundária). Assim, por toda parte, após a ação primária de uma potência capaz de, em grandes doses, transformar profundamente o estado de saúde do organismo sadio, é justamente o oposto que sempre ocorre (se, como se disse, tal fato realmente existe) na ação secundária, através de nossa força vital”. (*Organon*,⁵ § 65)

Observando que esta *ação secundária ou indireta do organismo* poderia ser empregada como reação curativa, desde que direcionada no sentido correto, propôs no seu modelo terapêutico a utilização de medicamentos que produzissem, em sua *ação primária ou direta no organismo*, sintomas semelhantes à doença natural, ampliando o conceito da similitude curativa: *toda substância capaz de despertar determinados sintomas em pessoas sadias (pela ação direta ou primária da droga) pode ser utilizada para curar sintomas semelhantes em pessoas doentes (pela ação indireta ou secundária do organismo)*.

Hahnemann utiliza ainda o silogismo hipotético aristotélico ou lógica dedutiva “*modus tollens*” (termo latino para “modo que afirma pela negação”, que é o nome formal para “prova indireta” ou “hipótese nula” da bioestatística moderna) para validar a hipótese do tratamento homeopático e da “lei natural da similitude”, *negando a eficácia do tratamento enantiopático nas doenças crônicas*, que se baseia no princípio dos contrários (*contraria contrariis curentur*), *oposto ao princípio da similitude (similia similibus curentur)*. Em outras palavras, de acordo com o *modus tollens*, *para que o princípio da similitude seja*

⁵ Hahnemann S. *Organon da arte de curar*. Traduzido da 6ª edição alemã. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.

Introdução

válido o seu oposto (princípio dos contrários) não deve ser capaz de curar os sintomas das doenças, chegando mesmo a agravá-los. Seguindo esse raciocínio lógico, ele cita inúmeros exemplos de substâncias empregadas segundo o *princípio dos contrários* que causaram *piora dos sintomas da doença natural*, que haviam sido inicialmente suprimidos pelo tratamento enantiopático:

“Jamais, no mundo, os sintomas importantes de uma doença persistente foram tratados com tais paliativos de ação oposta, sem que, ao fim de poucas horas, o estado contrário, a recaída, e mesmo uma evidente agravação do mal ocorressem. Para uma tendência persistente à sonolência diurna, prescrevia-se café, cujo efeito primário é a excitação; quando, porém, seu efeito terminava, a sonolência diurna aumentava. Para o freqüente despertar noturno, dava-se ópio - sem levar em conta os demais sintomas da doença - que, em virtude de sua ação primária, produzia um sono anestesiante e entorpecedor; porém, nas noites subseqüentes, a insônia se tornava ainda mais forte; [...] Procurou-se vencer a debilidade da bexiga com sua conseqüente retenção de urina com a tintura de cantárida, que irrita as vias urinárias pela sua ação antipática contrária, pela qual se efetuou, certamente, a princípio, a eliminação da urina; a seguir, porém, a bexiga se tornou mais insensível e menos contrátil, prestes a ficar paralisada. Com grandes doses de medicamentos purgativos e sais laxativos, que estimulam os intestinos a constantes evacuações, tentou-se curar uma tendência crônica à constipação, mas seus efeitos secundários tornaram os intestinos ainda mais constipados [...]. Em uma palavra, a falsa teoria não se convence, mas a experiência nos ensina de maneira assustadora quantas vezes se agrava uma doença ou se produz algo ainda pior pela ação secundária de tais medicamentos antagônicos (antipáticos)”. (*Organon*, § 59)

Fundamentando o princípio da similitude através da lógica aristotélica, base da metodologia científica moderna, Hahnemann passou a experimentar uma série de substâncias em indivíduos considerados “sadios” (*experimentação patogenética homeopática*), anotando todos os *sintomas novos (primários ou patogenéticos)* que neles surgissem, confeccionando com isto a *Matéria Médica Homeopática*. À medida que defrontava pacientes com sintomas semelhantes às drogas experimentadas, aplicava-as a estes enfermos, no sentido de despertar uma reação secundária e curativa do organismo, obtendo com isto a eliminação dos sintomas incomodativos da doença natural.

No início da prática clínica homeopática, Hahnemann administrava *doses ponderais das substâncias* selecionadas segundo o *princípio da similitude sintomática*, os quais causavam *agravação inicial* intensa dos sintomas semelhantes da doença de base, devido à ação primária ou direta forte da droga. Com o intuito de diminuir esta ação primária dos medicamentos, Hahnemann passou a diluir e agitar as substâncias medicinais (medicamento dinamizado), amenizando os sintomas incomodativos da agravação homeopática exacerbada. Num segundo momento, tanto na *experimentação patogenética* quanto na *terapêutica pelos semelhantes*, observou que o medicamento dinamizado (ultradiluições), além de despertar e curar, respectivamente, os mesmos sintomas das doses ponderais na individualidade enferma, também incrementava o espectro da totalidade sintomática com outras manifestações idiossincrásicas (aspectos psíquicos e emocionais, por exemplo), passando a empregá-los exclusivamente.

Introdução

Vale ressaltar que o princípio da similitude (ação primária da droga, seguida pela ação secundária e oposta do organismo) ocorre independentemente das doses (ponderais ou ultradiluídas), desde que a individualidade enferma apresente suscetibilidade ao estímulo, ponderal ou infinitesimal:

“Nas descrições mais antigas dos efeitos muitas vezes perigosos dos medicamentos ingeridos em doses excessivas, notam-se também certos estados que surgem não no início, mas no fim desses tristes acontecimentos que eram de natureza exatamente oposta aos que haviam surgido inicialmente. Esses sintomas opostos da **ação primária** (§63) ou ação própria dos medicamentos sobre a força vital são a reação do princípio vital do organismo, portanto, **ação secundária** (§62-67), da qual, contudo, raramente ou quase nunca resta o menor vestígio em experiências feitas com doses moderadas em organismos sadios; quando, porém, as doses são pequenas, nunca resta absolutamente nada. No processo homeopático de cura, o organismo vivo produz, contra tais doses, tão somente a reação necessária para restabelecer o estado normal de saúde”. (*Organon*, § 112)

Ao questionar “qual o grau de pequenez mais adequado para um efeito medicamentoso certo e seguro” (*Organon*, §278), Hahnemann frisa a premissa obrigatória de que a ação primária ou direta da substância dinamizada (ultradiluição) seja mais forte do que a doença natural, para que possa despertar a ação secundária ou indireta do organismo. Assim sendo, o medicamento dinamizado eficaz sempre deverá produzir efeitos primários em intensidade superior à magnitude dos sintomas semelhantes da doença natural, a fim de que possua força suficiente para despertar uma reação curativa no organismo, que podem ser perceptíveis ou não ao indivíduo conforme a sua sensibilidade:

“Essa experiência pura demonstra cabalmente que **a dose do medicamento homeopaticamente escolhido e altamente potencializado para o começo do tratamento de uma doença importante (especialmente crônica) não pode, via de regra, jamais ser preparada tão pequena que não seja mais forte do que a doença natural e que não possa dominá-la, ao menos em parte, removendo-a da sensação do princípio vital, já começando, desse modo, a realizar a cura [...]**”. (*Organon*, § 279)

A fim de que o medicamento dinamizado escolhido segundo o princípio da similitude seja efetivo em sua ação, Hahnemann estipula que a *totalidade sintomática característica* seja valorizada, englobando os *sinais e sintomas mais evidentes, singulares, incomuns e próprios do caso de doença*. Somente esta *individualização medicamentosa* permitirá que uma ultradiluição, com ação primária infinitesimal e de pouco poder dinâmico quando comparada às doses ponderais, consiga sensibilizar o organismo receptor em seus aspectos idiossincrásicos, despertando uma reação vital curativa correspondente. Ao contrário, com doses fortes da mesma substância, os sintomas primários serão observados em todos os indivíduos sensíveis da mesma espécie.

“A capacidade curativa dos medicamentos baseia-se, por conseguinte, nos seus sintomas semelhantes aos da doença e superiores a ela em força (§12-26), de modo que cada caso individual de doença só pode ser eliminado e removido da maneira mais certa, profunda, rápida e duradoura, através de um medicamento capaz de, por si mesmo, produzir a totalidade de seus sintomas no estado de saúde do ser humano, de modo muito semelhante e completo e de, ao mesmo tempo, superar, em forças, a doença”. (*Organon*, § 27)

Introdução

Desse modo, a aplicação do princípio terapêutico homeopático implica no estimular uma reação homeostática e curativa globalizante, direcionada pelas ações primárias da substância que causou, nos experimentadores humanos, sintomas muito semelhantes aos sintomas característicos e particulares da doença natural que se deseja combater.

Do que foi exposto acima, ao traçarmos a lógica do pensamento hahnemanniano na elaboração da teoria do princípio da similitude e na aplicação do tratamento homeopático das doenças com medicamentos dinamizados (ultradiluições), ressaltamos *aspectos fundamentais da ação secundária ou reação vital do organismo* segundo a farmacologia homeopática hahnemanniana: (1) ocorre apenas em indivíduos suscetíveis, ou seja, que apresentam em sua constituição sintomas semelhantes aos efeitos patogénicos da substância; (2) independe da substância, da repetição das doses ou do tipo de sintomas (doença); (3) surge após ter cessado a ação primária da substância; (4) sua magnitude é proporcional à intensidade da ação primária (dose) da substância; (5) produz um estado exatamente oposto e superior em intensidade e/ou duração à ação primária da droga. (*Organon*, § 59, 64, 69)

Efeito rebote das drogas modernas

Utilizando este mesmo *modus tollens* da lógica aristotélica dedutiva (“hipótese nula” dos métodos estatísticos modernos), indicado por Hahnemann e utilizado em seus escritos para embasar cientificamente o princípio da similitude, vimos descrevendo nos últimos anos^{6,7,8} os “tristes resultados do emprego de medicamentos antagônicos” (princípio dos contrários) dos fármacos modernos, conforme os conceitos fármacos-fisiológicos do *efeito rebote ou reação paradoxal do organismo (ação secundária ou reação vital do modelo homeopático)*:

“Se os médicos tivessem sido capazes de refletir sobre esses tristes resultados do emprego de medicamentos antagônicos, teriam, então, há muito tempo, descoberto a grande verdade: que é justamente, no oposto de tal tratamento antipático dos sintomas da doença que deve ser encontrado o verdadeiro e sólido método de cura. Eles teriam percebido que, assim como uma ação medicamentosa antagônica (medicamento empregado de modo antipático) tem alívio apenas temporário, agravando-se sempre após sua ação, o procedimento oposto, **o emprego homeopático dos medicamentos**, de acordo com a semelhança dos sintomas, deveria, necessariamente, realizar uma cura duradoura e perfeita se, nesse processo, o oposto de suas grandes doses, as doses mais diminutas fossem empregadas. Mas, apesar disso, nem pelo fato de que qualquer médico jamais realizou cura duradoura de males antigos, a não ser que se encontrasse em sua prescrição, por acaso, como principal agente, um medicamento homeopático; nem, ainda, pelo fato de que toda cura rápida e perfeita que a natureza já realizou (§ 46), foi feita sempre apenas pela superveniência sobre a doença primitiva de uma doença **semelhante**, chegaram eles, depois de tantos séculos, a esta única verdade que conduz à cura”. (*Organon*, § 61)⁹

Realizando a ponte entre a farmacologia homeopática (“mecanismo de ação das drogas” ou “princípio da similitude”) e a farmacologia moderna, encontramos uma infinidade de relatos, tanto em compêndios farmacológicos como em experimentações e ensaios clínicos publicados em periódicos científicos, que descrevem uma *reação secundária do organismo oposta a uma ação primária da droga*, confirmando a teoria hahnemanniana. Esta ação secundária do organismo, no sentido de manter a homeostase orgânica, é denominada de *efeito rebote* ou *reação paradoxal* segundo a racionalidade científica moderna.

Segundo os conceitos farmacológicos modernos, o *fenômeno ou sintoma rebote* se manifesta em intensidade superior ao sintoma primariamente suprimido, ocorrendo num período variável (horas a semanas) após a suspensão ou a descontinuação do tratamento,

⁶ Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998. Disponível em: https://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=3

⁷ Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Br Homeopath J.* 1999; 88(3): 112-120. Disponível em: <https://doi.org/10.1054/homp.1999.0301>

⁸ Teixeira MZ. O principio da similitude na moderna farmacologia [Similitude in modern pharmacology]. *Rev Homeopatia (São Paulo)*. 1999; 64(1-4): 45-58. Disponível em: [ResearchGate](#)

⁹ Hahnemann S. *Organon da arte de curar*. Traduzido da 6ª edição alemã. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.

Introdução

permanecendo por um período variável (horas a semanas) conforme as características da substância e as particularidades idiossincrásicas dos indivíduos.

Ilustrando o acima exposto, medicamentos utilizados classicamente para o tratamento da *angina pectoris* (beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, etc.), que promovem melhora da angina como efeito primário, podem despertar exacerbações na frequência e na intensidade da dor torácica como efeito secundário do organismo após a suspensão ou a descontinuação das doses, em alguns casos não responsivos a qualquer terapêutica. Fármacos utilizados no controle da *hipertensão arterial* (agonistas alfa-2 adrenérgicos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA, inibidores da MAO, nitratos, nitroprussiato de sódio, hidralazina, etc.) podem provocar uma hipertensão arterial rebote como reação paradoxal do organismo ao estímulo primário. Medicamentos *antiarrítmicos* (adenosina, amiodarona, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, disopirâmida, flecainida, lidocaína, mexiletina, moricizina, procainamida, quinidina, digitálicos, etc.) podem despertar, após a interrupção do tratamento, exacerbação rebote das arritmias ventriculares basais. Drogas *anticoagulantes* (argatroban, bezafibrato, heparina, salicilatos, warfarin, clopidogrel, etc.), empregadas por seu efeito primário na profilaxia da trombose sangüínea, podem promover complicações trombóticas como efeito secundário ou rebote do organismo. No emprego de drogas psiquiátricas como os *ansiolíticos* (barbitúricos, benzodiazepinas, carbamatos, etc.), *sedativo-hipnóticos* (barbitúricos, bendodiazepinas, morfina, prometazina, zopiclone, etc.), *estimulantes do SNC* (anfetaminas, cafeína, cocaína, mazindol, metilfenidato, etc.), *antidepressivos* (tricíclicos, inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, etc.) ou *antipsicóticos* (clozapina, fenotiazínicos, haloperidol, pimozida, etc.) pode-se observar uma reação paradoxal do organismo no sentido de manter a homeostase orgânica, produzindo sintomas contrários aos esperados na sua utilização terapêutica primária, agravando ainda mais o quadro inicial. Drogas com ação primária *antiinflamatória* (corticosteróides, ibuprofeno, indometacina, paracetamol, salicilatos, etc.) podem desencadear respostas secundárias do organismo, aumentando a inflamação e a concentração plasmática dos seus mediadores. Fármacos com ação primária *analgésica* (cafeína, bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina, ergotamina, metisergida, opióides, salicilatos, etc.) podem apresentar importante hiperalgesia rebote. *Diuréticos* (furosemida, torasemida, trianterene, etc.), utilizados enantiopaticamente para diminuir a volemia (edema, hipertensão arterial, ICC), podem causar retenção rebote de sódio e potássio, aumentando secundariamente a volemia basal. Medicamentos utilizados primariamente como *antidispépticos* (antiácidos, antagonistas do receptor H₂, misoprostol, sucralfato, inibidores da bomba de prótons, etc.) no tratamento das gastrites e das úlceras gastroduodenais, podem promover, após uma diminuição primária da acidez, aumento rebote na produção gástrica de ácido clorídrico, chegando a causar perfuração de úlceras gastroduodenais crônicas. *Broncodilatores* (broncodilatores adrenérgicos, β-agonistas de longa duração, cromoglicato dissódico, epinefrina, ipatropio, nedocromil, etc.) utilizados no tratamento da asma brônquica, podem promover piora da broncoconstrição como resposta secundária do organismo à suspensão ou descontinuidade do tratamento. Etc.

De forma análoga aos medicamentos homeopáticos, o efeito rebote dos fármacos modernos poderia ser utilizado de forma curativa, estimulando reações orgânicas favoráveis, desde

Introdução

que a *individualização na escolha do medicamento* fosse contemplada através da *totalidade sintomática do paciente*. Exemplificando, anticoncepcionais em doses infinitesimais poderiam ser utilizados para promover a ovulação e a gravidez rebote em mulheres com esterilidade funcional; ultradiluições de imunossuppressores seriam úteis para despertar uma imunoestimulação paradoxal em indivíduos imunossuprimidos, etc.

Assim como a ação secundária da farmacologia homeopática, que fundamenta o princípio da similitude terapêutica, *o efeito rebote da farmacologia moderna apresenta as mesmas características citadas anteriormente*, demonstrando a identidade entre os fenômenos descritos em épocas e por terminologias distintas: (1) ocorre numa pequena proporção das pessoas (constituições suscetíveis ou idiossincráticas); (2) independe da droga, do tempo de tratamento ou da gravidade da doença; (3) surge após ter cessado o efeito enantiopático primário da droga, seja pela suspensão abrupta ou uma ocasional descontinuação das doses; (4) produz um estado exatamente oposto e superior em intensidade e/ou duração ao efeito da droga; (5) a magnitude é proporcional ao efeito terapêutico paliativo da droga, apresentando respostas mais evidentes em drogas (ou doses) mais eficazes na supressão dos sintomas iniciais da doença (drogas de segunda geração).

Fundamentação Científica do Princípio da Similitude na Farmacologia Moderna

SIMILITUDE NA HOMEOPATIA

**Exemplos de curas homeopáticas verificadas
involuntariamente por médicos da Escola Antiga**

**Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar
os poderes curativos das drogas**

Princípio da similitude

Experimentação patogenética homeopática

Exemplos de curas homeopáticas verificadas involuntariamente por médicos da Escola Antiga

Como não poderia deixar de ser, após vislumbrar a revelação do princípio da similitude na auto-experimentação da *Cinchona officinalis*, Samuel Hahnemann buscou confirmações práticas do mesmo, investigando os relatos clínicos de médicos da Escola Antiga. Acumulou vasto material que expôs ao longo das várias edições de sua obra magna, *Organon da arte de curar*, e a coletânea destes relatos foi disponibilizada na “Introdução” de diversas edições.¹

Com o intuito de evidenciarmos a universalidade histórica do princípio de cura homeopático, transcreveremos as observações contidas neste material. Todas as citações de Hahnemann estão relacionadas a 247 referências bibliográficas listadas no texto original, que iremos suprimir nas descrições a seguir.

Frisando que o método terapêutico homeopático foi observado e empregado de forma involuntária e empírica em diversas ocasiões da história, Hahnemann assume o mérito de ter sido o primeiro a ensiná-lo e pô-lo em prática conscientemente:

“A observação, a meditação e a experiência me têm ensinado que a marcha a seguir para obter verdadeiras curas, suaves, imediatas, seguras e duradouras, consiste em eleger, com acerto para cada caso de enfermidade individualmente, um medicamento capaz de produzir por si mesmo uma afecção semelhante à que se pretende curar, que é precisamente o contrário do que ensinam os preceitos alopatóicos”. (p. LVIII)

Discorre inicialmente sobre a cura homeopática acidental, pelos antigos, da cólera, da peste inglesa e de uma diarreia crônica:

“O autor do *Tratado das Epidemias*, que se atribui a Hipócrates, fala de uma *colera morbus*, rebelde a todos os remédios, e que se curou, unicamente, com o heléboro branco, planta que por si mesma produz a cólera, como observaram *Foreest, Ledel, Raimann* e muitos outros. A peste inglesa, que se apresentou pela primeira vez em 1485, e que matava, segundo *Willis*, noventa e nove por cento dos enfermos, não pôde ser dominada até que se administraram sudoríficos a eles. Desde aquela época, morreram muito poucas pessoas, segundo observa *Snnert*. Um fluxo de ventre que datava de muitos anos e que ameaçava de morte inevitável, depois de haver usado grande número de medicamentos, todos ineficazes, foi curada com grande surpresa de *Fischer*, de maneira rápida e duradoura, através de um purgante, administrado por um empírico”. (p. LIX)

A seguir, relata observações homeopáticas quanto ao uso empírico do *tabaco*, do *Agaricus muscarius*, do *azeite de aniz*, do *millefolium* e da *gaiuba*:

“*Murray*, que cito entre muitos outros, em sua experiência diária, coloca entre os sintomas principais que o tabaco produz, a vertigem, as náuseas e a ansiedade. Pois *Diemerbroech* curou-se das vertigens, das náuseas e da ansiedade, com o uso do cachimbo, quando se viu atacado destes sintomas em meio aos socorros que seu dever o obrigava prestar às vítimas

¹ Hahnemann S. Exposição da doutrina homeopática ou *Organon da arte de curar*. Traduzido da 6ª edição alemã. São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos Benoit Mure, 1984.

Similitude na Homeopatia

das enfermidades epidêmicas da Holanda. Os prejudiciais efeitos que alguns autores, *Georgi* entre outros, atribuem ao *Agaricus muscarius*, usado pelos habitantes de Kamtschatka, e que consistem em tremores e convulsões epilêpticas, tem se convertido em efeitos saudáveis nas mãos de *C. G. Whistling*, que empregou este cogumelo com sucesso contra as convulsões acompanhadas de tremor, e nas de *J. G. Bernhardt*, que também se serviu dele vantajosamente contra uma espécie de epilepsia. A observação recolhida por *Murray* de que o azeite de aniz suaviza as dores do ventre e cura as cólicas gasosas, provocadas pelos purgantes não deve surpreender-nos, quando sabemos que *J. P. Albrechet* observou dores de estômago produzidas por esta substância, e *P. Foreest* observou cólicas violentas produzidas pela ação deste líquido. Se *F. Hoffmann* preconiza a virtude da erva de São João (*millefolium*), contra várias hemorragias; se *G. E. Sthal, Buchwald e Loeseke* consideraram útil este vegetal contra o fluxo hemorroidal excessivo; se *Quarin* e os redatores da coleção de *Breslau* referem curas de hemoptises por esta planta; e se *Thomasius*, segundo refere *Haller*, a empregou com sucesso na metrorragia, estas curas referem-se evidentemente à virtude que goza a erva de São João de produzir fluxos de sangue e hematúrias, como observou *G. Hoffmann* e, sobretudo, de produzir epistaxes, como constatou *Bockler. Scevolo*, entre muitos outros, curou uma emissão de urina purulenta e dolorosa por meio da gaiuba, e isto não haveria tido lugar, se esta planta não possuísse a virtude de provocar por si mesma ardor na micção, e emissão de urina viscosa, como reconheceu *Sauvages*.” (p. LIX)

Descreve as curas homeopáticas casuais do *colchicum*, da raiz da *jalapa*, das folhas de *sene* e do *dictamus*:

“Ainda que os numerosos experimentos de *Stoerck, Marges, Planchon, Dumonceau, F. G. Junker, Schinz, Ehrmann* e outros, não tivessem demonstrado que o cólchico cura uma espécie de hidropisia, deveria ter-se esperado que fosse assim, atendida a virtude especial que tem de diminuir a secreção renal, ao mesmo tempo em que excita os desejos de urinar e determina a expulsão de uma pequena quantidade de líquido vermelho-vivo, como viu *Stoerck* e *de Berge*. É evidente, também, que as curas de um asmático hipocondríaco, conseguido por *Goeritz* com o auxílio do cólchico, e a de um asmático com hidrotórax, alcançada por *Stoerck* com o uso da dita planta, assentam na faculdade homeopática que possui o cólchico de produzir asma e dispnéia, como comprovado por *Berge*. A raiz da *jalapa*, segundo o que *Muralto* observou, causa, independente das cólicas, uma grande inquietude e agitação. O médico, familiarizado com as verdades da Homeopatia, considera muito natural a propriedade que *G. W. Wedel* atribue à *jalapa*, com razão, de acalmar as dores do ventre, que fazem as crianças gritarem, pondo-as em agitação contínua, e de procurar-lhes um sono tranquilo. *Murray, Hilary e Spielman* atestam, e a experiência diária confirma, que as folhas de *sene* produzem cólicas, e segundo *G. Hoffmann* e *F. Hoffmann*, determinam também flatos e agitação no sangue, causa ordinária da insônia. Pois *Detharding* aproveitou-se dessa virtude homeopática do *sene* para acalmar violentas cólicas e livrar os enfermos da insônia. *Stoerck*, homem de grande talento e penetração, compreendeu que o *dictamo* produzia, frequentemente, um fluxo mucoso uterino, e que isso não era senão em virtude da faculdade que possui esta planta de curar leucorréias crônicas, do que chegou a convencer-se administrando o *dictamo* nos fluxos vaginais crônicos” (p. LX)

Evidencia as propriedades homeopáticas da *clematis*, da *eufrásia*, da *noz moscada*, da *água de rosas*, do *sumagre venenoso* e da *dulcamara*:

Similitude na Homeopatia

“*Stoerck* deve ter-se admirado também, de haver curado um exantema geral, crônico, úmido e fagedênico, com a *clematis*, depois de haver reconhecido que essa planta tem a virtude de produzir uma erupção psórica sobre todo o corpo. Se a *eufrásia* curou, segundo observação de *Murray*, uma espécie de oftalmia, como pode fazê-lo senão em virtude da faculdade inerente a esse vegetal, observada por *Lobel*, de excitar certa forma de inflamação dos olhos? Segundo *J. H. Lange*, a noz moscada mostrou-se muito eficaz nos desmaios histéricos. A causa deste fenômeno é puramente homeopática, pois administrada a noz moscada em grandes doses a um homem são, dá lugar, segundo *Schmid* e *Cullen*, à perda dos sentidos e a uma insensibilidade geral. O antiquíssimo costume de empregar a água de rosas exteriormente contra certas oftalmias, parece ser um testemunho da propriedade curativa a certos males dos olhos, que as flores de rosas têm a virtude de produzir, efeito que *Echlius*, *Ledet* e *Rau* viram e comprovaram muitas vezes. Se o sumagre venenoso, segundo de *Rossi*, *Van Mons*, *J. Monti*, *Sybel* e outros têm a propriedade de produzir uns pequenos grãos na superfície do corpo, cobrindo-a pouco a pouco, facilmente se compreende a virtude que tem o mesmo sumagre de curar homeopaticamente algumas espécies de herpes, como *Dufresney* e *Van Mons* nos demonstram. A que se deve atribuir a cura de uma paralisia dos membros inferiores, acompanhada de debilidade das faculdades intelectuais, como cita *Anderson*, obtida pelo uso do sumagre venenoso, senão à propriedade que esta planta tem de produzir um decaimento de forças musculares, perturbando as faculdades intelectuais do indivíduo, até o ponto de fazê-lo acreditar que vai morrer, como observou *Zadig*. A *dulcamara* curou, segundo *Carrere*, graves enfermidades causadas pelo resfriamento. Isso ocorre porque a *dulcamara* tem a propriedade de determinar, em épocas frias e úmidas, moléstias semelhantes às que resultam de um resfriamento, como o mesmo *Carrere* e *Staecke* viram. *Fritze* observou que a *dulcamara* produz convulsões e *De Haen* comprovou o mesmo efeito, acompanhado de delírios, pois convulsões acompanhadas de delírio foram curadas por este último médico com doses muito pequenas de *dulcamara*. Em vão, buscar-se-ia no campo das hipóteses, por que a *dulcamara* se tem mostrado tão eficaz na cura de uma forma de herpes, em presença de *Carrere*, de *Fouquet* e de *Poupart*; porém, a simples natureza que a Homeopatia questiona para curar com segurança, nos demonstrou a faculdade que tem esta erva de produzir uma espécie de dermatose. *Carrere* viu que a administração da *dulcamara* deu origem a uma erupção herpética, que chegou a cobrir, em quinze dias, toda a superfície do corpo; noutra caso se estabeleceu nas mãos, e outra que se estabeleceu nos lábios da vulva”. (p. LXI)

Continuando no relato de médicos que evidenciaram o princípio da semelhança no passado, Hahnemann discorre sobre a *escrofulária*, as *flores de sabugueiro*, a *cebola-albarrã*, o *estramônio* e o *quinino*:

“*Ruecker* viu uma hidropsia geral devida ao uso da *escrofulária*. *Gataquer* e *Cirillo* curaram homeopaticamente uma espécie de hidropsia, com essa erva. *Boerhaave*, *Sydenham* e *Radcliff* curaram uma espécie de hidropsia, administrando flores de sabugueiro. *Haller* nos ensina que o sabugueiro determina uma inchação serosa em toda a superfície do corpo, somente por sua aplicação. *De Haen*, *Sarcone* e *Pringle*, rendendo homenagem à verdade e à experiência, confessam terem curado pleurísias com uma espécie de *cebola-albarrã*, raiz que por ser muito acre, deveria ser prescrita numa enfermidade, para cujo tratamento a escola antiga não admite, mas sim remédios refrescantes, antiflogísticos e emolientes. Porém, nem por isso, deixou de desaparecer a dor nas costas, sob a influência desta planta, em virtude da lei homeopática, pela qual *J. G. Wagner* já havia observado que sua ação determinava uma espécie de pleurisia e de inflamação no pulmão. *D. Cruger*, *Ray Kellner*, *Kraau-Boerhaave* e muitos outros práticos, observaram que a *Datura stramonium*, produz

Similitude na Homeopatia

convulsões com grande delírio. Pois muitos médicos, precisamente por essa propriedade, a utilizaram para curar a demonomania, delírio fantástico acompanhado de espasmos dos membros e outras convulsões, como o fizeram *Sidren* e *Wendenberg*. Se pelo auxílio dessa planta pôde *Siden* curar os casos de coréia, produzidos pelo medo ou pelo vapor de mercúrio, foi justamente pela virtude que o estramônio possui de excitar movimentos involuntários nos membros, como *Kraau-Boerhaave* e *Lobstein* observaram. *Schenck*, entre muitos outros, comprovou a faculdade que o estramônio tem de extinguir a memória; pelo que não nos devemos admirar que *Schinz* e *Sauvages* hajam curado lesões cerebrais com perda de memória. Por último, se *Schmalz* curou com o uso dessa erva uma melancolia maníaca, é porque ela possui, entre suas virtudes, a propriedade de provocar um estado análogo no homem são, segundo *Da Costa*. *Percival*, *Stahl* e *Quarin*, entre outros muitos médicos, comprovaram no quinino a virtude de produzir pesadez no estômago. *Morton*, *Friborg*, *Bauer* e *Quarin* viram esta planta provocar o vômito e a diarreia; *D. Cruger* e o mesmo *Morton*, a síncope; *Thomson*, *Richard*, *Stahl* e *C. E. Fischez*, uma grande debilidade e uma espécie de icterícia; *Quarin* e *Frischer*, amargor da boca e tensão do baixo-ventre. Precisamente, nos casos em que esses sintomas se encontram, é onde *Torti* e *Cleghorn* recomendam somente recorrer ao quinino. Os bons resultados obtidos com o uso dessa casca nos estados de languidez, com dificuldade de digestão e falta de apetite, que vêm após as febres agudas, especialmente quando foram tratadas com sangrias e outros meios evacuantes e debilitantes, se fundamentam na propriedade inerente a ela de produzir um extremo abatimento de forças, tirar a energia de todas as funções orgânicas e morais, tornar penosas as digestões e suprimir o apetite, como o observaram repetidamente *Cleghorn*, *Friborg*, *Cruger*, *Romberg*, *Sthal*, *Thomson* e outros”. (p. LXII)

Descreve curas inesperadas com o uso da *ipeca*, da *ignatia* e da *arnica*, medicamentos comumente utilizados na clínica homeopática moderna:

“Como puderam conter os fluxos de sangue com a ipecacuanha, tantas vezes como nos tem contado *Baglivio*, *Barbeyrac*, *Gianella*, *Dalberg*, *Bergiris* e outros, se esse medicamento não possuísse a qualidade de produzir hemorragias, como manifestaram, terminantemente, *Murray*, *Scott* e *Geoffry*? Como poderia ser tão benéfico seu uso na asma e, sobretudo, na asma espasmódica, como ensinam *Akenside*, *Meyer*, *Bang*, *Stoll*, *Foquet* e *Ranoe*, se não tivesse em si mesma a faculdade de produzir a asma em geral e a asma espasmódica em particular, sem excitar evacuação alguma, como o mesmo *Murray*, *Geoffry* e *Scott* observaram que determina na economia humana? E, em vista dessas provas, pode-se exigir ou desejar outras mais concludentes, de que para a cura das enfermidades, devem ser administrados os medicamentos em razão dos efeitos mórbidos que produzem? Não seria difícil compreender como a fava de Santo Ignácio pôde mostrar-se tão eficaz numa espécie de convulsão como *Herrmann*, *Valentin* e um escritor anônimo asseguram, se não tivesse em si mesma a faculdade de produzir convulsões semelhantes, como *Vergins*, *Camelli* e *Durius* comprovaram. As pessoas que receberam golpes contundentes experimentaram dores nas costas, ânsias de vômito, pontadas e ardor nos hipocôndrios, com ansiedade, tremores e sobressaltos involuntários, semelhantes aos provocados pelos choques elétricos, e tanto no estado de sono como no de vigília, se sente formigamento nas partes afetadas, etc. Como a *arnica* tem a virtude de produzir no homem sadio um estado análogo, como atestam as observações de *Meza*, *Vicat*, *Crichthon*, *Collin*, *Aaskow*, *Stoll* e *J. C. Lange*, facilmente se compreende que esta planta cure os acidentes que resultam de um golpe, de uma queda, de uma contusão, como experimentaram uma multidão de médicos e povos inteiros, desde a mais remota antiguidade”. (p. LXIII)

Similitude na Homeopatia

Cita os experimentos com a *beladona* realizados no homem “são”, frutos dos relatos de curas acidentais como hidrofobia, manias, demências e amaurose, *segundo a lei imutável da natureza*:

“Entre as alterações que a *beladona* produz no homem são, se acham sintomas, cujo grupo compõe um quadro parecido à hidrofobia, causada pela mordida de um cão raivoso, enfermidade que *Mayerne, Munch, Buchholz* e *Neimike* curaram perfeita e completamente com essa planta. Tanto os que sofrem de hidrofobia como os que utilizam a *beladona*, estão privados do sono; sua respiração é difícil; devora-lhes uma sede ardente acompanhada de ansiedade; quando lhes oferecem líquido, os repugnam imediatamente; têm as faces afogeadas e os olhos fixos e brilhantes (*F. G. Grimm*); experimentam sufocação ao beber (*E. Camerarius* e *Sauter*); geralmente não podem engolir coisa alguma (*May, Lottinger, Sicelins, Buchave, D’Hermon, Manetti, Vicat, Cullen*); sentem, alternadamente, desejos de morder as pessoas que os rodeiam e terror (*Sauter, Dumoulin, Muchave, Mardorf*); cospem a seu redor (*Sauter*); querem fugir (*Dumoulin, E. Gmelin, Buchholz*), e estão afetados de uma contínua agitação (*Goucher, E. Gmelin, Sauter*). A *beladona* também curou algumas espécies de mania e melancolia, do que há muitos casos citados por *Evers, Schmucker, Munch, pai e filho*, e outros; e isso aconteceu pela virtude que a *beladona* possui de produzir demências, tais como as assinaladas por *Rau, Grimm, Hasenest, Mardorf, Hoyer, Dillenius* e outros. *Henning*, depois de haver tratado inutilmente pelo espaço de três meses uma amaurose com manchas matizadas nos olhos, com muitos e diferentes medicamentos, imaginou que essa enfermidade podia ser muito bem um resultado da gota; mesmo que o enfermo jamais houvesse se queixado dessa enfermidade, decidiu prescrever-lhe a *beladona*, que produziu uma cura rápida e isenta de inconvenientes. Se *Henning* soubesse, ao eleger o medicamento, que só se pode curar uma enfermidade com o auxílio de meios que produzam sintomas análogos aos da mesma enfermidade; que a *beladona*, segundo a lei imutável da natureza, só poderia curar homeopaticamente, posto que segundo *Buchholz* e *Sauter* excita por si mesma uma espécie de amaurose com manchas matizadas, ele teria elegido antes a *beladona* e antes também teria curado o enfermo”. (p. LXIV)

Hahnemann cita curas ocasionais do *meimandro* (*Hyoscyamus niger*), pela lei homeopática, em convulsões, alienação mental, histeria, “mania do zelo” e espasmos diversos. Da mesma forma, ele narra a utilização da *cânfora* nas chamadas “febres nervosas” e os *vinhos* para a “febre inflamatória simples” e o delírio febril:

“O *meimandro* curou, segundo testemunho de *Mayerne, Stoerck, Collin* e outros, espasmos que tinham grande semelhança com a epilepsia. Ele produziu esse efeito por si mesmo, por possuir a faculdade de excitar convulsões análogas à epilepsia, como nos tem indicado as obras de *E. Camerarius, C. Seliger, Hunerwolf, A. Hamilton, Planchon, Da Costa* e outros. *Fothergill, Stoerck, Helwig* e *Ofterdinger* empregaram o *meimandro* em certas formas de alienação mental, com bons resultados. Mas muitos outros bons efeitos teriam sido conseguidos por um número maior de médicos, se tivessem feito aplicação dessa planta a outras formas de alienação mental, naquelas que têm analogia com a espécie de loucura estúpida, descrita por *Van Helmont, Wedel, J. G. Gmelin, Laserre, Hunerwolf, A. Hamilton, Kiernander, J. Stendmann, Tozzetti, J. Faber* e *Wendt*, como efeito da administração dessa planta. Agrupados os sintomas que estes últimos observadores viram produzir-se pelo *meimandro*, constituem um quadro de histerismo no mais alto grau. Nas *Atas dos curiosos da natureza* e nas obras de *J. A. P. Gessner* e *Stocker* encontram-se observações sobre a cura através dessa planta de histerismos no mais alto grau. *Schenkbecher* nunca teria conseguido curar uma vertigem, que datava de vinte anos, se o *meimandro* não possuísse em tão alto grau a virtude de produzir, geralmente, um estado parecido, como afirmam

Similitude na Homeopatia

Hunerwolf, Slom, Navier, Planchon, Sloane, Stedmann, Creding, Wepfer, Vicat e Bernigau. Mayer Abramson, depois de ter atormentado um maníaco do zelo por longo tempo com remédios que não produziam qualquer efeito sobre ele, enfim, administrou-lhe o meimandro como soporífico, produzindo nele uma rápida cura. Se tivesse suspeitado que o uso do meimandro determina a aparição da mania do zelo em uma pessoa sã, e conhecesse a lei homeopática, única base natural da terapêutica, desde o princípio teria administrado ao enfermo o meimandro e o teria curado com segurança, evitando-lhe as moléstias dos remédios, que não sendo homeopáticos, nenhum benefício podiam produzir. As complicadas fórmulas que *Hecker* empregou com sucesso num caso de contração espasmódica das pálpebras, teria sido completamente inútil se a casualidade não tivesse feito entrar em sua composição o meimandro, que segundo *Wepfer*, produz uma afecção análoga nas pessoas sãs. *Withering* somente pôde triunfar sobre uma constrição espasmódica da faringe com impossibilidade de engolir, quando administrou o meimandro, cuja virtude principal consiste em determinar constrição espasmódica da garganta com impossibilidade de deglutição, como *Tozzetti, Hamilton, Bernigan, Sauvages e Hunerwolf* viram o meimandro produzir. Como seria possível que cânfora fosse tão saudavelmente eficaz nas febres lentas, chamadas nervosas, como pretende *Huxham*, nas quais é tão pouco elevado o calor, tão embotada a sensibilidade e as forças gerais tão consideravelmente diminuídas, se o resultado de uma ação imediata no organismo, não fosse em tudo semelhante àquele estado, como pôde observar *G. Alexander, Cullen e Hoffmann*? Os vinhos generosos, tomados em pequenas doses, curam homeopaticamente a febre inflamatória simples; *C. Crivellanti, H. Augenius, A. Mundella* e dois autores anônimos nos deixaram em seus livros testemunhos dessa verdade. Antes, *Asclepiades* teria curado uma inflamação do cérebro com uma pequena quantidade de vinho. Um delírio febril com respiração estertorosa, parecido à embriaguez que produz o vinho, curou-se numa só noite, em que *Rademacher*, desesperado por não aliviar com nenhum meio um enfermo que tinha esses sintomas, o fez tomar uma pequena quantidade de vinho. É possível deixarmos de reconhecer nisto o poder de uma irritação análoga medicinal?” (p. LXIV-LVI)

O uso do *ópio* no passado por viciados ou como medicamento heróico, evidenciou inúmeros sintomas que esta droga desencadeia e, quando utilizada pelo princípio da semelhança, cura os mesmos sintomas em indivíduos enfermos:

“Um estado parecido à agonia, no qual o enfermo experimentava convulsões que lhe privavam do conhecimento, alternando com acessos de dispnéia, suspiros entrecortados e estertores, com frio glacial no corpo, lividez nos pés e nas mãos, e debilidade do pulso, conjunto de acidentes análogos ao que *Schweikert* e outros observaram, resultante da ação do ópio, foi tratado sem sucesso, a princípio, por *Stutz* com o álcali, porém, curou depois de maneira rápida e duradoura com o auxílio do ópio. Quem não vê aqui o método homeopático posto em prática, ainda que ignorado por quem o empregava? O ópio, segundo *Vicat, J. G. Grimm* e outros, excita uma grande, quase irresistível tendência ao sono, com suores abundantes e delírio comatoso. Pois esse foi o motivo principal para que *Osthoff* não o administrasse em uma febre epidêmica, que apresentava sintomas muito parecidos a estes, porque a doutrina que este médico professava o proibia terminantemente a utilizar o ópio em semelhantes circunstâncias. No entanto, após ter esgotado todos os medicamentos conhecidos e estar persuadido de que o enfermo iria morrer, adotou a resolução de dar-lhe um pouco de ópio, cujo efeito foi tão saudável como deveria sê-lo, segundo a lei eterna homeopática. *J. Lind* declara que o ópio tira as dores de cabeça, quando essas são acompanhadas de grande calor na pele e dificuldade de transpirar; porém, *Ling* ignorava que este efeito saudável do ópio era devido à faculdade que essa substância tem, por si

Similitude na Homeopatia

mesma, de produzir no homem são sintomas morbosos análogos, a despeito dos axiomas da escola alopática. No entanto, existiram médicos por cuja imaginação passou esta verdade como um relâmpago, porém, nem por isso, suspeitaram sequer da lei homeopática. *Alston* disse que o ópio é um mero calorífico, mas que nem por isso deixa de ser apropriado para moderar o calor. *De la Guerenne* fez uso do ópio em uma febre, acompanhada de uma violenta cefalagia, com tensão e dureza do pulso, secura e aspereza da pele, calor ardente e suores debilitantes, interrompidos a cada momento pela agitação contínua em que o enfermo se achava. Nesse caso, o ópio deu um resultado muito favorável, porém ele ignorava que este sucesso foi devido à propriedade que o ópio possui de produzir um estado febril análogo, nas pessoas dotadas de boa saúde, como foi comprovado por muitos observadores. Numa febre soporosa, em que o enfermo se achava estendido, com os olhos abertos, rigidez nas extremidades, pulso intermitente e pequeno, respiração difícil e estertorosa, havendo perdido também o uso da palavra, sintomas todos perfeitamente análogos aos que o mesmo ópio tem a virtude de provocar, segundo atestam *Delacroix*, *Rademacher*, *Crumpe*, *Pyl*, *Vicat*, *Sauvages* e muitos outros, esta substância foi a única que produziu bons resultados segundo *G. L. Heffmann*, na cura homeopática do enfermo. *Wierthenson*, *Sydenham* e *Marcus* lograram também curar com o ópio muitas febres letárgicas. A cura que *De Meza* obteve de uma letargia, com o auxílio do ópio, que em semelhante caso agiu homeopaticamente, ocorreu porque essa substância tem a propriedade de produzir por si mesma a letargia. Depois de muito haver atormentado com medicamentos inadequados ao caso, ou seja, não homeopáticos, a um enfermo atacado de uma afecção nervosa rebelde, cujos sintomas culminantes eram a insensibilidade e o entorpecimento dos braços, dos músculos e do ventre, *C. C. Mathael* conseguiu, finalmente, a cura com o ópio, que segundo *Stutz*, *J. Young* e outros tem a faculdade de produzir por sua própria ação acidentes semelhantes de grande intensidade, donde se deduz, evidentemente, que nesta ocasião a cura da letargia, que contava vários dias, obtida por *Huffeland* com a administração do ópio, ocorreu senão através da lei que rege a Homeopatia, até hoje desconhecida. Numa epilepsia que se manifestava somente enquanto o enfermo dormia, *De Haen* reconheceu que não era um sono natural, mas sim uma sonolência letárgica, com respiração estertorosa, semelhante em tudo ao que o ópio produz nas pessoas sãs, cedendo unicamente à administração desse medicamento, que transformou a letargia em sono verdadeiro, livrando o enfermo da epilepsia. Como pôde suceder que o ópio, que é como todos sabem, entre todas as substâncias vegetais a que nas menores doses produz a constipação mais forte e duradoura, fosse, no entanto, um dos remédios mais poderosos que se pode usar nas constipações que põem em grande risco a vida, se não fosse em virtude da lei homeopática tão desconhecida, isto é, se a natureza não nos houvesse concedido medicamentos especiais, que por sua própria ação de produzir enfermidades artificiais, vencesse as naturais análogas? O ópio, cuja primeira impressão é tão eficaz para constipar o ventre, foi também o único meio de salvação que *Tralles* encontrou para curar uma constipação, rebelde até então, tratada através de evacuações e outros meios não apropriados à circunstância. *Lentilius*, *G. W. Wedel*, *Wierthenson*, *Bell*, *Heister* e *Richter* confirmaram também a eficácia curativa do ópio nesta enfermidade, mesmo quando administrado sozinho. *Bohn* havia aprendido pela experiência que os opiáceos, por si só, podiam determinar a evacuação dos materiais contidos nos intestinos, na cólica chamada de *penúria (miserere)*; e o grande *Hoffmann* administrava nos casos mais perigosos deste gênero somente o ópio, combinado com um licor anódico. Todas as teorias que abrigam os dois mil volumes de medicina que pesam sobre a Terra, poderiam explicar-nos racionalmente este fato e outros semelhantes, eles que são totalmente alheios à lei terapêutica da Homeopatia? São, por acaso, suas doutrinas que nos podem levar à descoberta dessa lei natural, francamente exprimida em todas as curas reais, rápidas e

Similitude na Homeopatia

duradoras? Estas teorias podem conduzir-nos a administrar medicamentos para curar enfermidades, tomando por guia a semelhança de efeitos no homem são com os sintomas que elas apresentem?” (p. LVI-LVIII)

Na continuidade de sua narrativa, Hahnemann relata a *lei terapêutica homeopática* observada na utilização da *sabina*, do *almíscar* e das *cantáridas*. Falando de doenças semelhantes, que não podem habitar simultaneamente o mesmo organismo, realça a cura natural da varíola quando se contrai a vacina (varíola bovina):

“*Rave* e *Wedekind* suspenderam metrorragias inquietantes com o auxílio da sabina que, todos sabem, produz hemorragias uterinas e determina o aborto em mulheres sãs. Quem não vê aqui a lei homeopática, aquela que prescreve para curar *similia similibus*? O almíscar seria, porventura, especificado nas várias classes de asma espasmódica, compreendidas sob a denominação de asma de *Millar*, se não tivesse em si mesma esta substância a propriedade de excitar sufocações espasmódicas, sem tosse, como observou *J. Hoffmann*? É possível que a vacina preservasse da varíola, senão pela maneira homeopática? Estas enfermidades têm de comum, sem contar com outras relações de semelhança que as unem entre si, que não se manifestam mais que uma vez na vida; que deixam cicatrizes igualmente profundas; que as duas produzem a tumefação das glândulas auxiliares; uma febre muito parecida; o vermelhão inflamatório ao redor de cada grão, e, finalmente, a oftalmia e as convulsões. Ainda, a vacina destruiria a varíola recém desenvolvida, isto é, curaria essa enfermidade já existente, se não a superasse em intensidade. Para determinar esse efeito, não lhe falta mais do que um excesso de energia que, segundo a lei natural, deve coincidir com a semelhança homeopática, não podendo ser eficaz senão quando empregada antes que apareçam as varíolas nos corpos, que são mais fortes que ela. Dessa maneira, produz uma enfermidade muito análoga à varíola, por conseguinte, homeopática, e como o corpo humano não pode, segundo as regras, ser atacado por uma segunda vez de uma enfermidade desse gênero encontra-se, posteriormente, precavido do contágio da varíola (Esta cura profilática ou preservadora, parece-nos possível também em alguns outros casos. Cremos que os trabalhadores em lã possam preservar-se da sarna, levando consigo enxofre pulverizado; e a febre escarlate, achar seu preservativo na administração de pequeníssima dose de beladona). Todos sabem que a retenção da urina é um dos sintomas mais constantes que produz a administração ou aplicação das cantáridas, como foi suficientemente demonstrado por *J. Camerarios*, *Baccius*, *Fabricio de Hilden*, *Forcest*, *J. Lanzoni*, *Vander Wiel* e *Werlhoff*. Logo, as cantáridas, administradas interiormente e com certas precauções, deve ser um remédio homeopático muito precioso nos casos de retenção dolorosa de urina. E isso é o que acontece efetivamente. Sem fazer menção aos médicos gregos, que ao invés de nossas cantáridas empregavam o *Meloe cichorii*, de *Fabricios*, *Capo di Vacca*, *Fabricio de Aquapendente*, *Riedlin*, *Th. Bartholin*, *Young*, *Smith*, *Raymond*, *De Meza*, *Brisbane* e outros curaram, perfeitamente, com o auxílio das cantáridas, as iscurias (retenção de urina) muito dolorosas que não resultavam de um obstáculo mecânico. *Sydenham* viu produzirem-se os melhores efeitos por esse meio em casos análogos; o elogiava muito e o teria usado de muito boa vontade, se as tradições da escola que, supondo-se mais sábia do que a natureza ordena demulcentes e relaxantes em semelhantes circunstâncias, não lhe tivesse proibido, contra sua própria convicção, usar o remédio homeopático específico. *Welhoff* primeiro, e depois *Saches de Lewenheim*, *Hannaeus*, *Bartholin* e *Lister* administraram as cantáridas em pequeníssimas doses, conseguindo com elas fazer desaparecer sintomas muito graves que começavam a se declarar. Este resultado foi determinado pelas cantáridas, em virtude da propriedade que gozam, segundo atestam quase todos os observadores, de produzir uma iscúria dolorosa com ardor ao urinar e inflamação da uretra (*Wendt*), e ainda, somente por

Similitude na Homeopatia

sua aplicação ao exterior, uma espécie de gonorréia inflamatória (*Wichmann*)”. (p. LXVIII-LXIX)

Abordando, o uso das *substâncias minerais*, Hahnemann evidencia, semelhantemente, as aplicações homeopáticas das mesmas, fruto da propriedade de curarem os mesmos sintomas que provocam nos indivíduos sensíveis. Discorre sobre o *enxofre*, o *ácido nítrico*, a *potassa caustica*, e o *arsênico*, primeiramente:

“O uso interno do enxofre produz, muito frequentemente nas pessoas irritadas, um tenesmo, acompanhado muitas vezes de fortes dores no hipogástrio e vômitos, como afirma *Walter*. Pois em virtude dessa propriedade do enxofre, pôde-se curar com essa substância afecções disentéricas e um tenesmo hemorroidal segundo *Werlhoff*, e cólicas produzidas por hemorróidas segundo *Rave*. Todos sabem que as águas de *Toepletz*, como todas as sulfurosas mornas e quentes, atacam os trabalhadores em roupa de lã. Justamente por essa virtude homeopática das águas sulfurosas, é que são úteis para a cura de muitas erupções psóricas. Haverá um meio mais sufocante que o vapor de enxofre em combustão? *Rouquet* atribui a esse vapor o meio mais eficaz e seguro para devolver a vida às pessoas asfisiadas por qualquer outra causa. Os médicos ingleses falam num ácido nítrico, segundo lemos nos escritos de *Beddoes* e outros, como um poderoso remédio contra a salivação e as úlceras da boca produzidas pelo uso do mercúrio. O ácido nítrico não teria utilidade nesse caso se, em si mesmo, não tivesse a faculdade de produzir salivação e úlceras na boca; e isso não só em virtude de sua administração interna, mas também aplicando-o em banho na superfície do corpo, como demonstrou *Scott* e *Balir*, *Alyon*, *Luke*, *J. Perriar* e *G. Kellie*, que viram produzir-se úlceras na boca acompanhadas de salivação, como resultado do uso interno do ácido nítrico. *Fritza* viu produzir-se uma espécie de tétano pelo efeito de um banho de potassa caustica e *A. de Humboldt* logrou, com auxílio do sal de tártaro fundido, que é uma espécie de potassa semicaustica, aumentar a irritabilidade e a contratilidade dos músculos, até ao ponto de ocasionar a rigidez tetânica. A virtude que a potassa caustica possui contra as várias classes de tétanos, nas que *Stuts* e outros a tem considerado tão vantajosa, poderia explicar-se de uma maneira mais simples e verdadeira do que pela virtude que tem esse álcali de produzir esses efeitos homeopáticos? O arsênico, cuja influência poderosa no organismo dá lugar a crer que pode ser mais terrível em mãos de um ignorante, que útil e saudável nas de um sábio, não teria podido efetuar tantas e tão surpreendentes curas de câncer, segundo testemunho de inumeráveis médicos, entre os quais citarei somente a *Falopio*, *Bernhardi* e *Roennow*, se esse óxido metálico não gozasse da virtude homeopática de causar nas pessoas sãs tubérculos muito dolorosos e difíceis de curar segundo *Amatus Lusitanus*, profundas ulcerações de mau caráter segundo *Heinreich* e *Knape*, e úlceras cancerosas segundo *Heinze*. Não estariam os antigos tão contestes em elogiar o emplastro magnético ou arsenical de *Angel Sala*, contra os bulbões pestilenciais e o carbúnculo, se o mesmo arsênico não tivesse a propriedade de causar tumores inflamatórios, com marcada tendência à gangrena, conforme viu *Degner* e *Pfann*, além de carbúnculos e pústulas malignas como comprovou *Verzascha* e *Pfann*. De onde procede a virtude curativa do arsênico em algumas formas de febres intermitentes, virtude atestada por milhares de exemplos, mas que ainda não se tem suficiente precaução em sua aplicação prática, e que preconizada já há muitos séculos por *Nicolás Myrepsus*, foi plenamente comprovada depois por *Slevogt*, *Molitor*, *Jacobi*, *J. C. Bernhardt*, *Fauve*, *Brera*, *Darwin*, *May*, *Jackson*, *Jungken* e *Fowler*, se não estivesse fundamentada na virtude de produzir a febre, que todos os observadores, principalmente *Amatus Lusitanus*, *Degner*, *Buchholz*, *Heun* e *Knape* assinalaram entre os inconvenientes da administração dessa substância? Parece indubitável que o arsênico é um remédio efficacíssimo contra a angina do peito, como *E. Alexander*

Similitude na Homeopatia

afirma, entendendo-se o que *Tachenius, Guilbert, Preussius, Thilenius* e *Pyl* observaram, isto é, que esse óxido determina uma forte opressão no peito, *Greselius* uma dispnéia sufocante, e *Majault*, enfim, acessos súbitos de asma, acompanhados de uma grande prostração de forças”. (p. LXX-LXXI)

Na sequência, discorre sobre as propriedades dos metais como o *cobre*, o *estanho* e o *chumbo*, salientando as curas que efetuaram pelo princípio da semelhança:

“As convulsões que o cobre produz, segundo *Tondi, Ramsay, Fabas, Pyl* e *Cosmier*, pela ingestão de alimentos ou bebidas carregadas de partículas cuprosas; os ataques repetidos de epilepsia que uma moeda de cobre introduzida no estômago determinou na presença de *J. Lacerne*, e à vista de *Pfunde* pela ingestão do sal amoníaco cobreado, explicam muito claramente aos médicos que tomem essas moléstias para refletir, como o cobre pode curar a coréia (dança de São Vito), segundo atestam *R. Wilan, Walcker, Thessink* e *Delarive*; porque as preparações cuprosas curam tão frequentemente a epilepsia, segundo confirmam os fatos citados por *Batty, Baumes, Bierling, Boerhaave, Causland, Cullen, Duncan, Feuertein, Hevelius, Lieb, Magennis, C. F. Cichaelis, Reil, Russel, Stisser, Thilenius, Weissmann, Weizenbreyer, Whithers* e outros. Se *Poterius, Wepfer, F. Hoffmann, E. A. Vogel, Thierry* e *Albrecht* curaram com o estanho uma forma de tísica, uma febre héctica, uma asma mucosa e catarros crônicos, é porque esse metal possui a faculdade de produzir uma espécie de tísica como comprovou *Stahl*. Se o estanho não produzisse gastralgias nas pessoas sãs, como observou *Stahl* e *Geischlaeger*, como poderia este último ter curado as violentas dores de estômago com o auxílio desse metal? A obstinada e tenaz constipação e o sofrimento ilíaco que o chumbo tem a faculdade de produzir, como puderam observar *Thumberg, Wilson, Luzuriaga* e outros, não nos diz claramente que esse metal possui a virtude de curar essas mesmas afecções? Porque esse, como todos os outros medicamentos, deve sua virtude curativa à faculdade que possuem de produzir nas pessoas dotadas de boa saúde sintomas análogos aos que apresentam as enfermidades que podem curar. Por esta razão é que *Angel Sala* curou com o chumbo uma espécie de vólculo (volvulo), e *J. Agrícola* uma constipação, que por sua tenacidade comprometia muito seriamente a vida do enfermo. As pílulas saturninas, com as quais muitos médicos como *Chirac, Van Helmont, Naudeau, Pererius, Rivinus, Sydenham, Zacutus Lusitanus, Bloch* e outros puderam vencer constipações obstinadas e o sofrimento ilíaco, não agiam de maneira mecânica em razão de seu peso, pois se assim fosse, o ouro, cujo peso específico é maior que o do chumbo, teria sido preferível nesses casos; no entanto, agiam como remédio somente em razão de sua qualidade saturnina, e curavam homeopaticamente. Se *Otton Tachenius* e *Saxtorph* curaram com o chumbo hipocondrias renitentes, é preciso recordar que esse metal tende a produzir por si mesmo afecções hipocondríacas, como se pode comprovar na descrição que *Luzuriaga* faz de seus efeitos prejudiciais”. (p. LXXI-LXXII)

Descreve as propriedades homeopáticas do *mercúrio*, medicamento bastante empregado em sua época e que são endossadas pelas patogênias das intoxicações modernas pelo metal:

“Não devemos nos surpreender que *Marcus* haja curado em pouco tempo um inchaço inflamatório da língua e da faringe com mercúrio, remédio que segundo a experiência diária e mil vezes repetida por todos os médicos tem tendência específica a produzir inflamação das partes internas da boca, não somente em virtude de sua administração interna, mas também por sua aplicação na forma de unguento ou emplasto sobre qualquer parte da superfície do corpo, como experimentou *Degner, Friese, Alberti, Engel* e muitos outros. A debilidade das faculdades intelectuais (*Swedianer*), a estupidez (*Degner*) e a alienação mental (*Larrey*), que se declararam como resultado do uso do mercúrio, unidas à

Similitude na Homeopatia

propriedade quase específica que tem esse metal de produzir a salivação, explicam como *G. Perfet* curou de maneira permanente e radical com o mercúrio uma profunda melancolia que alternava com um fluxo abundante de saliva. Por que os mercuriais deram tão bom resultado a *Seelig* na angina acompanhada de púrpura e noutras esquinências de caráter grave à *Hamilton, Hoffmann, Marcus, Rush, Golden, Bailey e Michaelis*? Porque esse metal, evidentemente, produz nas pessoas sãs uma espécie de angina das mais molestas. Não conseguiu curar homeopaticamente *Sauter* uma inflamação ulcerosa da boca, acompanhada de aftas e de uma fetidez do hálito, parecida à que se observa no sialismo, prescrevendo uma dissolução de sublimado corrosivo em gargarejos? Não é uma cura homeopática também a conseguida por *Bloch*, fazendo desaparecer com preparados mercuriais as aftas bucais, posto que a citada substância tem entre suas propriedades especiais a de provocar uma espécie particular de aftas, como afirmam *Schlegel e Th. Acrey*? *Hecker* usou com sucesso contra umas cáries por consequência da varíola muitas misturas de medicamentos nas quais entrava o mercúrio, tornando compreensível o por quê da enfermidade ter cedido, posto que o mercúrio é um dos poucos medicamentos que têm a faculdade de produzir cáries, como o provam tantos tratamentos mercuriais exagerados, assim como contra a sífilis e outras enfermidades; entre muitos os de *G. P. Michaelis*. Esse agente medicinal, tão temível quando se prolonga seu uso por muito tempo ou em doses exageradas, e que chega a constituir-se em causa determinante das cáries, exerce, no entanto, uma benéfica influência homeopática naquelas cáries que sucedam às lesões mecânicas dos ossos, das quais *J. Schlegel, Foerdens e J. M. Muller* nos fornecem terminantes exemplos. A cura das cáries não-venéreas, que conseguiram com o mercúrio *J. F. G. Neu e J. D. Metzger* nos dão uma prova concludente da virtude curativa homeopática que goza essa substância”. (p. LXXII-LXXIII)

Observáveis em condutas médicas atuais, que utilizam as descargas elétricas como tratamento de algumas arritmias cardíacas e convulsões, Hahnemann discorre sobre as aplicações terapêuticas da *eletricidade* e da *temperatura*, relacionando-as com o princípio da similitude, atestando seu caráter de *lei natural*, podendo ser aplicado para qualquer estímulo ou substância:

“Lendo as obras que tratam da eletricidade com aplicação à terapêutica, surpreende-nos a grande analogia que existe entre as incomodidades e acidentes morbosos que são determinados por esse agente, e os sintomas semelhantes que curou homeopaticamente de maneira rápida e duradoura. Imenso é o catálogo dos autores que observaram, entre os efeitos primitivos da eletricidade positiva, a aceleração do pulso, e *Sauvages, Delas e Barillon* viram acessos completos de febre causados pela eletricidade. A faculdade que ela tem de produzir a febre é a causa que se deve atribuir à cura de febres terças por *Gardini, Wilkison, Syme e Wesley*, e à cura radical de febres quartãs por *Zetzel e Willermoz*. Público é que a eletricidade excita nos músculos contrações semelhantes aos movimentos convulsivos. *De Saus* produzia por meio dela, tantas vezes quantas quisesse, convulsões duradouras no braço de uma jovem, que se submetia ao experimento. Em virtude dessa faculdade que goza a eletricidade, *De Saus e Francklin* aplicaram-na com sucesso ao tratamento das convulsões, e *Theden* conseguiu com ela curar uma menina de dez anos, que havia perdido a voz devido a um raio, com paralisia do braço esquerdo, movimento contínuo oscilatório involuntário das pernas e contração espasmódica dos dedos da outra mão. A eletricidade também determina uma espécie de ciática, como observou *Jallabert* e outro; assim, pôde curar homeopaticamente aquela afecção, como constatarem *Hiortberg, Lovet, Arrigoni, Daboueis, Mauduyt, Syme e Wesley*. Muitos médicos curaram uma espécie de oftalmia por meio da eletricidade, isto é, por meio da virtude que esta possui de produzir

Similitude na Homeopatia

inflamações nos olhos, como atestam as observações de *P. Dickson* e *Bertholon*. Por último, se a eletricidade aplicada por *Fushel* curou varizes, isso ocorreu em virtude do poder que tem para determinar a aparição de tumores varicosos, como comprovou *Jallabert*. Conta *Albers* que um banho quente a cem graus Fahrenheit fez diminuir consideravelmente o calor de uma febre aguda e baixou o pulso de cento e trinta para cento e dez batidas por minuto. *Loeffler* reconheceu que as fomentações quentes são mais úteis nas encefalites, causadas pela insolação ou pelo calor das estufas; *Callisen* disse que as afusões de água quente sobre a cabeça, é o remédio mais eficaz, de todos os que conhece, para curar as inflamações do cérebro”. (p. LXXIII-LXXIV)

Demonstrando que o tratamento homeopático, por inúmeras vezes, foi atingido de forma casual, Hahnemann cita exemplos da prática clínica de sua época, relatando as teorias e os fundamentos de que os médicos se utilizavam para explicar a cura promovida pelos agentes terapêuticos em voga:

“Assim, por exemplo, acreditam expelir da pele a matéria da transpiração, detida, segundo eles, nesta membrana pelos resfriamentos, quando em meio ao frio da febre dão para beber uma infusão de flores de sabugueiro, planta que tem a faculdade homeopática de fazer cessar uma febre semelhante e de restabelecer o enfermo, cuja cura é tão mais rápida, mais segura e sem suor, quanto menos beba da infusão, sem tomar outra coisa. Cobrem, muitas vezes, de cataplasmas quentes e renovadas frequentemente os tumores, cuja inflamação excessiva, acompanhada de insuportáveis dores, não permite que a supuração se estabeleça: sob a influência desse tóxico, a inflamação não tarda em ceder, as dores diminuem e o abscesso se manifesta, como se reconhece pelo aspecto reluzente, a tintura amarela e a brandura que apresentam. Crêem ter abrandado o tumor pela umidade, enquanto que não têm feito nada mais que destruir homeopaticamente o excesso de inflamação pelo calor mais forte do cataplasma, tornando possível, desse modo, a rápida manifestação da supuração. Por que empregam com vantagem em alguns casos de oftalmia, o óxido vermelho de mercúrio, que constitui a base da pomada de St. Ives, e caso atribua-se a alguma substância o poder de inflamar o olho, deva ser necessariamente a esse óxido? É difícil conceber que atuem aqui homeopaticamente? Como um pouco de suco de salsa determinaria um alívio instantâneo na disúria, tão frequente em crianças, e na gonorréia comum, principalmente tão notável nos vãos e dolorosos esforços para urinar que a acompanham, se esse suco não possuísse por si mesmo a faculdade de excitar, nos indivíduos sãos, esforços dolorosos para urinar e quase impossíveis de satisfazer, e se, por conseguinte, não curasse homeopaticamente? A raiz da saxífraga maior, que promove uma abundante secreção de mucosidades nos brônquios e na laringe, serve para combater com êxito a angina chamada mucosa; algumas metrorragias podem ser detidas com uma pequena dose de folhas de sabina, que possuem por si mesmas a propriedade de determinar hemorragias uterinas, agindo-se, como na circunstância anterior, sem conhecer-se a lei homeopática. O ópio, que em pequenas doses obstipa o ventre, é um dos mais seguros e principais meios contra a constipação que acompanha as hérnias estranguladas e o vólculo, sem que esse descobrimento tenha conduzido ao da lei homeopática, cuja influência era tão sensível, no entanto, em semelhante caso. Tem-se curado úlceras não-venéreas da garganta com pequenas doses de mercúrio, que então agia homeopaticamente. Muitas vezes deteve-se a diarreia por meio do ruibarbo, que determina evacuações intestinais. Curou-se a raiva com beladona, que ocasiona uma espécie de hidrofobia. Fez-se parar, como por encanto, o coma, tão perigoso nas febres agudas, por meio de uma pequena dose de ópio, substância dotada de virtudes aquecedora e estupefaciente. Depois de tantos exemplos que tão alto falam, vêm, todavia, médicos que perseguem a Homeopatia com uma crueldade, que só

Similitude na Homeopatia

mostra uma consciência atormentada de remorsos e um coração incapaz de corrigir-se!” (p. LXXXIX-XC)

Cita exemplos da *medicina doméstica*, em que a cura homeopática era realizada por pessoas “dotadas de um juízo são e de um espírito observador”. Relata, principalmente, os tratamentos para as *queimaduras*, segundo os princípios homeopáticos:

“Aplicam couve fermentada gelada sobre os membros que acabam de se congelar, ou se lhes friccionam com neve. O cozinheiro que queima a mão, a apresenta ao fogo a certa distância, sem atender ao aumento de dor que ocorre a princípio, pois a experiência lhe ensinou que agindo assim pode, em pouco tempo, e às vezes em minutos, curar perfeitamente a queimadura e fazer com que desapareça completamente a dor e o vermelhão. *Fernel* considerava a exposição da parte queimada ao fogo como o meio mais apropriado para fazer cessar a dor. *J. Hunter* cita os graves inconvenientes que resultam do tratamento das queimaduras com água fria, e prefere muito mais o método de aproximar as partes ao fogo. Nisto se separa das doutrinas médicas tradicionais, que prescrevem os refrigerantes na inflamação (*contraria contrariis*), porque a experiência lhe havia ensinado que um calor homeopático (*similia similibus*) era o meio mais saudável. *J. Hunter* não é o único que assinala os graves inconvenientes do tratamento das queimaduras por meio da água fria. *Fabricio de Hilden* assegura igualmente que os fomentos frios são muito prejudiciais nestes casos, posto que produzem efeitos desagradáveis como a inflamação, a supuração e, às vezes, a gangrena. Outras pessoas observadoras, porém igualmente estranhas à Medicina, como os envernizadores, aplicam sobre as queimaduras uma substância que por si mesma excita uma secreção de ardor semelhante, por exemplo, o espírito do vinho quente (lésprit-de-vin) ou a essência de terebentina, e se curam também em poucas horas, sabendo bem que os unguentos chamados refrescantes não produziram o mesmo resultado em igual número de meses e que a água fria não faria mais do que piorar o mal. *Sydenham* disse que as reiteradas aplicações de álcool são preferíveis a todo outro meio nas queimaduras. *B. Bell* respeita, igualmente, a experiência que indica os remédios homeopáticos como os únicos eficazes. Eis aqui o modo como se expressa: ‘O álcool é um dos melhores remédios contra as queimaduras de todo gênero. Quando se aplica, parece, a princípio, aumentar a dor, porém é passageiro e logo é substituído por um sentimento de agradável calma. Nunca é tão poderoso esse método como quando se submerge a parte no álcool; porém se não se pode praticar a imersão, é mister manter a queimadura constantemente coberta com uma compressa embebida nesse líquido’. Eu assinalo que o álcool quente, ou ainda muito quente, alivia de maneira mais rápida e mais certa, porque é mais homeopático que o álcool frio. Isto é o que a experiência confirma. *E. Kentish*, que tinha que curar trabalhadores queimados, comumente de modo horrível pela explosão de gases inflamáveis nas minas de hulha, os fazia aplicar essência de terebentina quente ou álcool como o melhor meio que se podia empregar nas queimaduras graves. Nenhum tratamento pode ser mais homeopático que esse, nem há, tampouco, outro que seja mais eficaz. *J. Bell*, tendo que curar a uma senhora que se havia queimado em ambos os braços com caldo, cobriu um com essência de terebentina e o outro submergiu em água fria. O primeiro já não causava dor a meia hora, enquanto que o segundo continuou doloroso por espaço de seis horas; desde que o tirou da água, experimentava nele dores muito agudas e a cura desse braço exigiu muito mais tempo que a do outro. *J. Anderson* também curou uma mulher que havia queimado o rosto e o braço com manteiga fervendo: ‘Alguns minutos depois se cobriu o rosto, que estava muito vermelho e doloroso, com azeite de terebentina e quanto ao braço, a enferma já o havia submergido em água fria, manifestando o desejo de esperar pelos efeitos desse tratamento. Ao cabo de sete horas, o rosto estava melhor e a

Similitude na Homeopatia

enferma muito aliviada. Com relação ao braço, ao redor do qual se havia renovado continuamente a água, tinha nele dores fortes desde que o tirou do líquido, e a inflamação havia aumentado. No dia seguinte, soube que a enferma tinha grandes dores, a inflamação se havia estendido para cima do cotovelo, haviam rebentado muitas e grandes bolhas, formando-se grossas escaras no braço e na mão, que se cobriram, então, com uma cataplasma quente. O rosto não causava a menor sensação dolorosa; mas foi preciso empregar os emolientes por espaço de quinze dias para se conseguir a cura do braço'. Quem não vê aqui a imensa vantagem do tratamento homeopático, isto é, de um agente produtor dos efeitos semelhantes ao mal sobre o método antipático que prescreve a escola antiga?" (p. XC-XCI)

Fala ainda do erro de ingerirmos líquidos frios quando nos sentimos *acalorados* ou em vias de uma *insolação*, método terapêutico enantiopático que, utilizando-se do *princípio dos contrários*, piora o estado inicial:

"Por pouco acostumado que o segador esteja aos licores fortes, jamais bebe água fria quando o ardor do Sol e a fadiga do trabalho lhe tenham ocasionado uma febre ardente; o perigo de agir assim lhe é bem conhecido e bebe um pouco de qualquer licor excitante, um gole de aguardente. A experiência, fonte pura de toda a verdade, lhe convenceu das vantagens e da eficácia desse procedimento homeopático, ocorrendo que o calor e o cansaço que experimenta não tarda em diminuir. *Zimmermann* nos ensina que os habitantes de países quentes o utilizam com o mais feliz êxito e que costumam beber uma pequena quantidade de licor espirituoso quando se sentem muito acalorados". (p. XCI)

Finalizando sua narrativa histórica dos relatos de curas acidentais pelo princípio homeopático, Hahnemann cita os *médicos que suspeitaram que os medicamentos curavam as enfermidades pela virtude que tinham de produzir sintomas mórbidos semelhantes*:

"Médicos menos antigos (após citar *Hipócrates*) conheceram e proclamaram a verdade do método homeopático. *Boulduc* chegou a compreender que a propriedade purgante do ruibarbo é a causa da faculdade que essa raiz tem de conter a diarreia. *Detharding* descobriu que a infusão de sene alivia as cólicas nos adultos, em virtude da propriedade que tem de produzir cólicas nas pessoas sãs. *Bertholon* disse que a eletricidade diminui e acaba por fazer desaparecer uma dor muito análoga àquela que ela mesma produz. *Thoury* assegura que a eletricidade positiva acelera por si mesma o pulso e que também o torna lento, quando a aceleração é excessiva por causa da enfermidade. *Stoerck* suspeitou que o estramônio, tendo a propriedade de desordenar o espírito e produzir mania nas pessoas sãs, poderia ser administrado aos maníacos para devolver-lhes a razão, determinando uma mudança em suas idéias. Porém, de todos os médicos, aquele cuja convicção sob esse ponto de vista encontra-se expressa de um modo mais formal é a de *Danes Sthal*, que se explica nos seguintes termos: 'A regra admitida em Medicina, de tratar as enfermidades por meios contrários ou opostos aos efeitos que estas produzem (*contraria contrariis*), é completamente falsa e absurda. Estou persuadido, pelo contrário, que as enfermidades cedem aos agentes que determinam uma afecção semelhante (*similia similibus*); as queimaduras, pelo calor do fogo quando aproxima-se a parte; os congelamentos, pela aplicação de neve e água fria; as inflamações e as contusões, por meio dos espirituosos. Desse modo, tenho conseguido fazer desaparecer a disposição à acidez com pequeníssimas doses de ácido sulfúrico, em casos em que inutilmente se havia administrado uma multidão de pós absorventes'. Assim, mais de uma vez se esteve próximo da grande verdade, porém nunca se fixou bem a atenção nela; e, desse modo, a indispensável reforma que a antiga terapêutica devia sofrer para dar entrada à

Similitude na Homeopatia

verdadeira arte de curar, à medicina pura e certa, não pôde estabelecer-se senão em nossos dias”. (p. LXXVI-LXXVII)

Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar os poderes curativos das drogas

Em seu primeiro ensaio homeopático, Samuel Hahnemann fundamenta o princípio da similitude e a experimentação patogenética homeopática no ser humano, publicando-o em 1796 no *Jornal de Hufeland (Journal der praktischen Arzneykunde, Vol. II, Parte III)*² com o título *Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar os poderes curativos das drogas*.³

Neste estudo, inicialmente, Hahnemann critica “a imerecida honra dada à Química, - principalmente pela Academia de Ciências de Paris - de incentivá-la a apresentar-se como descobridora das virtudes medicinais das drogas, especialmente das plantas”, pelos drásticos métodos empregados (fogo, por exemplo) para se extrair seus componentes mais importantes. Discorda da experimentação *in vitro* empregada pela Química, dizendo que as drogas devem ser experimentadas no organismo vivo, a fim de que se descubram os poderes medicinais que irão afetar as funções do organismo animal.

Discorrendo sobre a “experimentação animal”, utilizada para se averiguar alguns resultados da ação medicamentosa das drogas, diz que existem grandes diferenças na *sensibilidade* entre os próprios organismos animais, razão pela qual desaprova esta prática:

“[...] Um porco pode engolir grandes quantidades de noz vômica sem dano e, todavia, mata-se um homem com 15 grãos. O cão suporta uma onça de folhas frescas, flores e sementes de acônito; que pessoas não morreriam com uma dose destas? Os cavalos comem-no, quando seco, sem prejuízo. As folhas de teixo, embora fatais aos homens, engordam alguns de nossos animais domésticos”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 35)

Dizendo que não podemos tirar “conclusões sobre a ação de medicamentos no homem, a partir de seus efeitos nos animais inferiores, quando até mesmo entre estes há variações tão grandes”, classifica os experimentos em animais “por demais obscuros, toscos e inadequados, para que se possa influir em nossas conclusões relativas às virtudes curativas específicas do agente num sujeito humano”.

Essa crítica ao modelo experimental em animais, que é utilizado pela Ciência até os dias atuais, fundamenta-se na concepção hahnemanniana de totalidade sintomática característica, que inclui as sensações internas sutis humanas (psico-emocionais) ao padrão de observação clássico dos animais (físio-anátomo-patológico):

“[...] O que é certo, pelo menos, é que as mudanças e sensações internas e sutis, que os homens podem expressar em palavras, estão absolutamente ausentes nos animais inferiores”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 35)

² Hahnemann S. Essay on a new principle for ascertaining the curative power of drugs, and some examinations of the previous principles. *Journal der praktischen Arzneykunde*. 1796; 2: 391.

³ Hahnemann S. Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar os poderes curativos das drogas. *Rev Homeopatia (São Paulo)*. 1994; 59 (3-4): 32-65.

Similitude na Homeopatia

Analisando as fontes de experimentação utilizadas pelo sistematizador da Matéria Médica para averiguar as propriedades medicinais das drogas, Hahnemann tece críticas ao uso das características externas destas substâncias (*sinais externos sensíveis*) para se inferir quanto a determinado poder curativo contido nas mesmas (*Doutrina das Assinaturas*, Paracelso). Na época de Hahnemann, características como cor, odor, sabor, etc., eram utilizadas como indicadores de determinado poder curativo das substâncias medicinais.

Finalizando, desaprova aqueles que utilizavam a “afinidade botânica para permitir inferências sobre uma similaridade de ação”, dando inúmeros exemplos de poderes medicinais diferentes numa mesma família botânica, assim como em gêneros e até mesmo em algumas espécies iguais.

Em vista do citado anteriormente, restava para Hahnemann apenas a experimentação das substâncias medicinais no organismo humano, de uma forma metódica, dizendo que a descoberta accidental, *por acaso*, das virtudes medicinais “não basta para aperfeiçoar a arte de curar, permitindo-lhe que cumpra seus inúmeros desígnios”. Com essa afirmativa, Hahnemann enfatiza a necessidade de se buscar a individualidade medicamentosa através da análise criteriosa do distúrbio que acomete a individualidade humana:

“[...] A cada ano que passa nos defrontamos com novas doenças, com novas fases e novas complicações das doenças, com novas condições mórbidas. Se, então, não possuímos método melhor de descobrir os agentes remediais à nossa volta que o acaso, nada nos resta a fazer senão tratar essas doenças com remédios gerais (eu desejaria mais frequentemente *não* usar remédios), ou com aqueles que pareçam ter sido úteis no que imaginamos serem - ou assim nos parecem - estados de doenças similares. Mas quantas vezes não conseguimos atingir nosso objetivo, pois, se houver alguma diferença, a doença não pode ser a mesma! Olhamos com tristeza para o futuro, quando *talvez* venha a ser descoberto, por acaso, um remédio peculiar para uma forma particular de doença, para uma circunstância particular, como aconteceu com a quina para a febre intermitente pura ou com o mercúrio para os distúrbios sífilíticos. Uma construção tão precária da mais importante das ciências - que faz pensar no papel dos átomos epicurianos na criação de um mundo - jamais poderia ser a vontade do sábio e generoso Preservador da humanidade. Como seria humilhante para a orgulhosa humanidade se sua própria preservação dependesse do mero acaso. Não! É animador acreditar que para cada doença em particular, para cada variedade mórbida peculiar, existem remédios peculiares de atuação direta, e que também existe uma maneira pela qual os mesmos possam ser descobertos *metodicamente*”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 38)

Complementando sua noção de individualidade, nega “inteiramente que existam quaisquer específicos absolutos para doenças individuais, no sentido amplo deste termo, convencido de que existam tantos específicos quantos estados diferentes em doenças individuais, isto é, que existam específicos peculiares para a doença pura e outros para suas variedades e estados anormais do sistema”.

Dando continuidade ao seu raciocínio, Hahnemann discorre sobre “as três formas de empregar remédios para o alívio das desordens do corpo humano”, encontradas na medicina prática de sua época.

Similitude na Homeopatia

Como *primeira forma*, cita a “remoção ou destruição da causa fundamental da doença”, perseguida pelos melhores médicos de todas as épocas, o mais elevado e digno objetivo da arte médica. Infelizmente, segundo Hahnemann, este “conhecimento da causa fundamental de todas as doenças, a grande pedra filosofal, ficará para sempre oculta da fraqueza humana”.

A título de ilustração, anos mais tarde, Hahnemann fundamentará sua teoria miasmática sobre as doenças crônicas na obra *Doenças Crônicas, sua natureza peculiar e sua cura homeopática*⁴ (1828), dizendo que após doze anos de estudo havia encontrado na “**psora**, a verdadeira **causa fundamental** e produtora de quase todos os demais tipos de doenças frequentes e incalculáveis” (*Organon*, § 80-82):

“Como auxílio à cura, são úteis ao médico os pormenores acerca da **causa** mais provável da doença aguda, assim como os momentos mais significativos de toda a história clínica da doença crônica, a fim de descobrir sua **causa fundamental**, que provém, geralmente, de um miasma crônico, devendo ser levados em consideração a constituição física evidente do doente (principalmente do doente crônico), seu caráter com seu psiquismo e mente, suas ocupações, seus hábitos e modo de vida, suas relações sociais e domésticas, sua idade e função sexual, etc”. (*Organon*, § 5)

Contrariamente, a *segunda forma*, na qual se tenta “remover os sintomas presentes com medicamentos que produzam uma condição oposta”, é empregada frequentemente até os dias atuais. Este *método enantiopático*, paliativo segundo Hahnemann, é apropriado para o tratamento das doenças agudas urgentes, desde que não se conheça a citada “pedra filosofal” e um específico de ação rápida. Mas se conhecemos a “causa fundamental da doença e os meios para removê-la”, este método deve ser reprovado. Igualmente, nas doenças crônicas, o método de tratamento que opõe às doenças remédios que produzam um estado oposto (princípio dos contrários), não pode ser empregado, sem o risco de, após um alívio inicial, piorarem cada vez mais o estado do doente:

“Rogo a meus colegas que abandonem esse método (*contraria contrariis*) nas doenças crônicas, e nas doenças agudas que assumem um caráter crônico; é o atalho enganoso na floresta escura que conduz ao pântano fatal. O empírico fútil imagina-o como a estrada já batida e se arvora com o deplorável poder de ministrar um descanso de algumas horas, despreocupado se, nesse intervalo de calma ilusória, a doença plantar suas raízes ainda mais fundo”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 40)

Como *terceira forma* de se empregar medicamentos nas doenças crônicas e nas doenças agudas que tendem a cronificação, tentada pelos melhores e mais esclarecidos médicos de todos os tempos, buscam-se “remédios que não acobertem os sintomas, mas que possam remover radicalmente a doença; em uma palavra, remédios específicos - a tarefa mais desejável e digna de mérito que possa ser imaginada”. E qual seria então a forma de chegarmos ao conhecimento do medicamento ideal?

“*Nada mais nos resta então senão testar os medicamentos que desejamos investigar no próprio corpo humano*. Tal necessidade foi percebida em todas as épocas, mas em geral seguiu-se um caminho falso na medida em que os medicamentos, como dissemos antes, só

⁴ Hahnemann S. *Doenças crônicas: sua natureza peculiar e sua cura homeopática*. Traduzido da 2ª edição alemã (1835). São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos Benoit Mure, 1984.

Similitude na Homeopatia

eram empregados empírica e caprichosamente nas doenças. A reação do organismo doente a um remédio não testado ou testado imperfeitamente oferece, porém, resultados tão intrincados, que é impossível, mesmo ao médico mais arguto, apreciá-los devidamente. Ou nada acontece, ou ocorrem agravações, mudanças, melhoras, recuperações, morte - sem possibilidade para o maior gênio clínico adivinhar que parte desempenhou o organismo adoecido e que parte o remédio (numa dose talvez grande demais, moderada ou pequena demais), para a obtenção do resultado. Não ensinam nada e só conduzem a conclusões falsas [...]”.(Ensaio sobre um novo princípio, p. 40)

Prioriza dois questionamentos relacionados aos medicamentos, que devem objetivar a escolha do médico que queira aperfeiçoar sua arte:

1º) *Qual é a ação pura de cada um, por si só, no corpo humano?*

2º) *O que nos ensinam as observações de sua ação nesta ou naquela doença simples ou complexa?*

Esses objetivos, mais especificamente o segundo, podem ser parcialmente obtidos pela observação dos relatos fiéis quanto aos eventos adversos que as diversas drogas produzam nos indivíduos que as experimentem. Relatos deste tipo existiram em todas as épocas, inclusive nos dias atuais, como veremos na segunda parte desta obra:

“A ele pertencem as estórias de medicamentos e venenos ingeridos intencionalmente ou acidentalmente, assim como os propositadamente tomados por pessoas com a finalidade de testá-los; ou os que foram dados a indivíduos saudáveis, a criminosos, etc.; e, provavelmente, também aqueles casos em que uma substância imprópria, de ação poderosa, tenha sido usada como remédio caseiro em doenças ligeiras ou de fácil resolução. Uma coleção completa de tais observações, com comentários sobre o grau de confiabilidade a ser atribuído a seus relatores, seria, se não me engano, a pedra fundamental de uma matéria médica, o livro sagrado de sua revelação. Somente através delas é que pode ser *metodicamente* descoberta a verdadeira natureza, a real ação das substâncias medicinais; somente a partir delas podemos aprender em que casos de doença as substâncias podem ser empregadas com sucesso e com certeza.” (Ensaio sobre um novo princípio, p. 41)

Pela insuficiência destes dados em sua época, Hahnemann indica a forma como estas lacunas poderiam ser preenchidas, “sobre princípios racionais”, contidos em dois axiomas, que retratam o princípio da similitude inicialmente citado:

“Toda substância medicinal poderosa produz no corpo humano uma espécie de doença peculiar; quanto mais poderoso o medicamento, mais peculiar, acentuada e violenta a reação. Devemos imitar a natureza, que às vezes cura uma doença crônica pela adição de uma outra, e empregar na doença (especialmente crônica) que queremos curar aquele medicamento capaz de produzir uma outra doença artificial muito similar, e a primeira será curada: *similia similibus*”.(Ensaio sobre um novo princípio, p. 41)

Conforme o observado por Hahnemann na auto-experimentação da *quina* (droga utilizada até os dias atuais como tratamento para a malária), que despertou em si mesmo os sintomas da malária, **podemos empregar este mecanismo de ação das drogas, que utiliza o princípio da semelhança, para qualquer substância e qualquer doença**, desde que ambas possuam as mesmas particularidades ao sensibilizar o organismo humano. Desse modo, a experimentação no homem são é a forma de se descobrir as manifestações das drogas no indivíduo sadio, como uma espécie de doença artificial, que quando utilizadas no

Similitude na Homeopatia

tratamento das doenças naturais segundo o princípio da similitude, despertarão uma reação do organismo (reação vital) em busca do seu próprio equilíbrio:

“Só precisamos saber exatamente, por um lado, as doenças do corpo humano em suas características essenciais e suas complicações acidentais e, por outro, os efeitos puros das drogas, quer dizer, as características essenciais da doença artificial específica que costumam excitar, junto com os sintomas acidentais causados por diferenças nas doses, formas, etc. Escolhendo um remédio para uma determinada doença natural, capaz de produzir uma doença artificial muito similar, seremos então capazes de curar as doenças mais obstinadas.” (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 41)

Finalizando a abordagem teórica, para então ilustrar com exemplos práticos o que acaba de expor, Hahnemann explica mais detalhadamente como as drogas atuam no organismo, seja na sensibilização do indivíduo sadio, seja na cura do indivíduo doente.

Discorrendo sobre as **ações primária e secundária** dos medicamentos, tece comentários de extrema importância para que entendamos o princípio de cura homeopático. Incorre num erro conceitual, ao atribuir tanto a ação primária como a ação secundária às drogas, que mais tarde corrigirá (*Organon*, § 63), afirmando que a ação primária direta é devida à droga, mas a ação secundária indireta é uma reação do organismo ao estímulo primário da droga, em sentido oposto ao mesmo:

“I. A maioria dos medicamentos tem mais de uma ação; a primeira, uma ação direta que aos poucos muda para a segunda (que chamo de ação secundária indireta). Essa última é, em geral, um estado exatamente oposto à primeira. Agem dessa forma a maioria das substâncias vegetais.

III. Se num caso de doença crônica é dado um medicamento cuja ação primária direta corresponde à doença, a ação secundária indireta é, às vezes, exatamente o estado do corpo que se busca produzir; mas, em outras ocasiões (especialmente quando é dada uma dose errada), ocorre na ação secundária uma desordem que dura algumas horas ou, raramente, alguns dias [...].

V. Quanto mais numerosos os sintomas mórbidos que o medicamento produz em sua ação direta, correspondendo aos sintomas da doença a ser curada, mais de perto a doença artificial se assemelhará àquela que se busca remover e muito mais certo será de que o resultado de sua administração seja favorável.

VI. Como pode ser praticamente considerado um axioma, que os sintomas da ação secundária sejam o oposto exato daqueles da ação direta, é permitido a um *mestre da arte*, quando é imperfeito o conhecimento dos sintomas da ação direta, preencher imaginativamente as lacunas pela indução, ou seja, o oposto dos sintomas da ação secundária; contudo, esse resultado só pode ser considerado como uma adição às suas conclusões e não como base para as mesmas”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 41)

Explicando através das ações primária e secundária as complicações que ocorrem quando utilizamos drogas segundo o *método enantiopático (princípio dos contrários)*, reitera sua crítica ao uso dos remédios paliativos nas doenças crônicas: “IV. Os remédios paliativos causam tanto mal nas doenças crônicas e as tornam ainda mais obstinadas, porque, provavelmente, após sua ação antagônica inicial, são seguidos por uma ação secundária que é semelhante à própria doença”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 41)

Similitude na Homeopatia

Após essas citações preliminares, Hahnemann passa a ilustrá-las com uma infinidade de exemplos observados por ele e em relatos de curas homeopáticas acidentais, provando que os poderes medicinais das substâncias podem ser empregados segundo o princípio da semelhança, mesmo que sua experimentação seja feita num *organismo imperfeitamente sadio*:

“A ele pertencem as histórias de medicamentos e venenos ingeridos intencionalmente ou acidentalmente, assim como os propositadamente tomados por pessoas com a finalidade de testá-los; ou os que foram dados a indivíduos saudáveis, a criminosos, etc.; e, provavelmente, também aqueles casos em que uma substância imprópria, de ação poderosa, tenha sido usada como remédio caseiro em doenças ligeiras ou de fácil resolução [...]”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 41)

Relacionando a dose da substância ingerida ao efeito direto que se deseja despertar, Hahnemann exemplifica o **efeito (ação) primário direto**, em todas as citações a seguir, quando se administra uma determinada droga, **em doses fortes**, a um indivíduo sensível e saudável. O **efeito (ação) secundário indireto** (reação vital curativa) é despertado numa pessoa doente que apresente os mesmos sintomas do efeito primário da droga, **em doses moderadas** da mesma substância. Lembremos que nesta fase preliminar das observações de Hahnemann, este apanhado inicial dos efeitos das substâncias representa um esboço do que seria, mais tarde, a experimentação no homem são.

Como não poderia deixar de ser, Hahnemann cita inicialmente a “*quina (Cinchona officinalis)*, que administrada em doses fortes a indivíduos sensíveis e saudáveis, produz um verdadeiro ataque de febre, muito similar à febre intermitente e, por esse motivo, com total certeza, ela subjuga e cura esta última”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 42)

A *camomila (Matricaria chamomilla)*, administrada em grandes doses (cinco gotas do óleo volátil), causa como efeito primário direto “perda da consciência, câibras, convulsões e movimentos histéricos”, explicando porque quando é administrada em doses moderadas, despertando o efeito secundário indireto, “é tão útil em dores uterinas, na mobilidade excessiva da fibra e na histeria”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 42)

Pela propriedade da *raiz de arnica (Arnica montana)*, em sua ação primária direta “excitar, além de outros sintomas, náusea, apreensão, ansiedade, mau humor, dor de cabeça, opressão no estômago, eructação vazia, dores cortantes no abdome e evacuações escassas e frequentes, com tenesmo”, Hahnemann empregou-a numa *epidemia de disenteria (biliosa) simples*, em crianças que apresentavam sintomas semelhantes aos despertados pelo efeito primário (com exceção das evacuações que eram completamente ausentes), contrapondo, pelo efeito secundário indireto, “a ação coletiva da droga à totalidade dos sintomas desta doença”. Refere que “o único inconveniente resultante de seu uso nessa disenteria foi que agiu como remédio antagônico no que diz respeito à supressão das fezes e produziu evacuações frequentes, porém escassas; conseqüentemente, era um paliativo e o efeito disto, quando o uso da raiz foi interrompido, foi uma constipação contínua”. Acrescenta que se a disenteria fosse acompanhada de evacuações frequentes, “poderia ser mais útil e adequada”. Ainda quanto à arnica, pelo efeito primário direto, observou “a ocorrência de inchaços ganglionares decorrentes do uso indevido de uma infusão de flores de arnica”,

Similitude na Homeopatia

convencendo-se que em doses moderadas, pelo efeito secundário indireto, arnica poderia remover esta afecção em indivíduos doentes. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 42)

Sugere que “devemos tentar descobrir se a *mil-folhas* (*Achillea millefolium*) não tem condições de produzir por si hemorragias em doses grandes (efeito primário direto), uma vez que é tão eficaz, em doses moderadas, nas hemorragias crônicas” (efeito secundário curativo). (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 42)

Diz que “não é de se espantar que a *valeriana* (*Valeriana officinalis*), em doses moderadas, cure doenças crônicas com excesso de irritabilidade, uma vez que em doses grandes, como pude comprovar, pode exaltar de modo muito evidente a irritabilidade de todo o sistema”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 42)

Pela *cicuta* (*Conium maculatum*) produzir, pelo efeito primário direto, em doses fortes, “dores nos gânglios, pode-se facilmente conceber que, nos endurecimentos dolorosos dos gânglios, no câncer e nos nódulos dolorosos subsequentes ao abuso de mercúrio ou decorrentes de ferimentos externos, pode ser o melhor remédio em doses moderadas”. Compara-a com as outras plantas da família das umbelíferas, no poder de “excitar especificamente o sistema glandular, podendo, com isso, curar uma secreção excessiva de leite, como já observaram os médicos antigos. Na medida em que evidencia uma tendência de paralisar os nervos da visão em grandes doses, é compreensível porque tenha se mostrado útil na amaurose”, em doses moderadas. Hahnemann refere também que “removeu queixas espasmódicas, coqueluche e epilepsia, porque tem tendência a produzir convulsões. Seu uso será ainda mais certo nas convulsões dos olhos e nos tremores dos membros porque, em grandes doses, desenvolve exatamente os mesmos fenômenos. Vale o mesmo para a vertigem”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 43-44)

Pela *Cicuta virosa* causar, em doses fortes, “violenta queimação na garganta e no estômago, tétano, contração tônica da bexiga, trismo, erisipelas no rosto, dor de cabeça e epilepsia verdadeira”, podemos empregá-la, em doses moderadas, para todas estas doenças. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 44)

Cita a *salsa selvagem* (*Aethusa cynapium*) como produtora primária de “afecções como vômitos, diarreia, dores em cólica, cólera e outras cuja veracidade não posso atestar (inchaços gerais, etc.), além de imbecilidade de modo tão específico e imbecilidade alternada com loucura”, tornando-a útil para estas doenças, quando utilizada para despertar o efeito curativo secundário indireto. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 44)

Dentre os inúmeros efeitos diretos do *café* (*Coffea arabica*) citados por Hahnemann, vale ressaltar que quando administrado “em grandes doses, produz dores de cabeça e, portanto, em doses moderadas, cura dores de cabeça que não procedam de desordens estomacais ou de acidez das *prima viae*. Favorece o movimento peristáltico dos intestinos, em grandes doses e, portanto, cura diarreias crônicas em doses menores”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 44)

Similitude na Homeopatia

Em doses fortes, pelo efeito primário, a *dulcamara (Solanum dulcamara)* “produz um grande inchaço das partes afetadas e dores agudas ou insensibilidade das mesmas, além de paralisia da língua e dos nervos ópticos”, curando, em doses moderadas, pelo efeito secundário ou reação vital “reumatismo crônico, dores noturnas, afecções paralíticas, amaurose, surdez, paralisia na língua. Em consequência de seu poder de causar estrangúria, tem sido proveitosa na gonorréia obstinada e, por sua tendência a desencadear coceira e dores penetrantes na pele, tem utilidade em muitas erupções cutâneas e úlceras antigas, inclusive nas decorrentes do abuso de mercúrio”. Também produz, em grandes doses, “espasmos das mãos, lábios e pálpebras, assim como tremor nos membros”, sendo, por sua vez, útil nos distúrbios espasmódicos em doses moderadas. Por despertar dores e prurido nos órgãos genitais femininos, será proveitosa no tratamento da *ninfomania*. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 45)

Pela característica de causar diretamente “extraordinárias convulsões nos membros e loucura delirante”, as *bagas da erva-moura (Solanum nigrum)*, provavelmente, trarão benefícios para “as pessoas qualificadas como possuídas (loucura com verbalização extraordinária, enfática, muitas vezes incompreensível, antigamente considerada profética, com o dom para línguas estrangeiras, acompanhada de convulsões dos membros)”, principalmente se forem acompanhadas por dor no estômago, outro efeito primário destas bagas. Causando “inchaços externos em grau ainda maior que a *dulcamara*”, apresenta importante poder diurético em consequência do efeito secundário indireto, sendo extremamente útil em “hidropisia, decorrente de uma similaridade de ação”. Por desenvolver, em grandes doses, inflamações generalizadas, sua aplicação tópica cura as mais diversas dores e inflamações. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 45)

Despertando os mesmos sintomas como efeito primário, a *beladona (Atropa belladonna)* pode ser útil “no trismo e na disfagia espasmódica. Seu poder de acalmar e desfazer gânglios endurecidos, dolorosos e supurantes é, inegavelmente, devido à sua propriedade de excitar - como ação direta - dores perfurantes e mordentes nesses inchaços ganglionares”. Nos inchaços ganglionares decorrentes de estase do sistema linfático (opostos aos da *cicuta*), “age pela virtude da similaridade, isto é, de forma permanente e radical”. Ainda devido à ação primária, produz “sintomas espasmódicos de caráter tônico e mania de caráter selvagem”, curando, pela ação secundária indireta, as mesmas afecções. Igualmente, cura a insônia crônica e a amaurose, por impedir o sono e causar a paralisia do nervo óptico, respectivamente. Estima-se a duração de sua ação direta em torno de 12, 24 e 48 horas, desaconselhando a repetição das doses em menos de dois dias. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 45-46)

Como efeitos primários do *meimendo (Hyoscyamus niger)*, em grandes doses, temos “hemorragias nasal e menstrual; um quadro de mania com desconfiança, propensão a discutir, a caluniar com malevolência, vingativa, destrutiva e destemida; sintomas apopléticos e convulsões (epilépticas e nos músculos da face)”, curando, pela ação secundária indireta, os mesmos sintomas quando administrado em doses moderadas. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 46-47)

Similitude na Homeopatia

O *estramônio (Datura stramonium)*, “causa sonhos intensos em vigília, uma inconsciência do que se passa, conversa delirante em voz alta, como uma pessoa que fala dormindo, com erros relativos à identidade pessoal”, curando a mania com características similares por ação secundária indireta. Causa, também, pelo efeito primário direto, convulsões específicas, sendo útil na epilepsia. Por estas duas propriedades, torna-se proveitoso “no caso de pessoas possuídas”. Administrado em grandes doses, apresenta sua ação direta por 24 horas; em doses pequenas, por 3 horas. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 47)

Pelas citações serem inúmeras e por acharmos que a compreensão dos conceitos, anteriormente apresentados de uma forma teórica, tenham sido esclarecidos pelos exemplos práticos, as demais informações trazidas por Hahnemann serão esquematizadas com o intuito de tornar a leitura menos cansativa e preparar o raciocínio para a segunda parte desta obra, na qual serão citados inúmeros exemplos da farmacologia clínica e experimental que confirmam o princípio da similitude e as observações de Hahnemann.

Junto ao nome da substância analisada, serão descritos os sintomas despertados no indivíduo sensível pela ingestão de doses ponderais (**ação ou efeito primário direto**), comparando-os com os sintomas curados pela **ação ou efeito secundário indireto** (reação vital curativa), quando a mesma substância é administrada em doses moderadas ao indivíduo doente. Lembremos que este *efeito primário direto* corresponde, na farmacologia clássica, aos “**efeitos terapêuticos e adversos das drogas convencionais**” e o *efeito secundário indireto* corresponde ao “**efeito rebote ou reação paradoxal do organismo**”, observado após a descontinuidade ou suspensão da administração dos fármacos modernos.

Tabaco da Virgínia (*Nicotiana tabacum*)

Efeito primário direto: Diminui os sentidos externos e obscurece o intelecto; priva os músculos voluntários de sua irritabilidade, retirando, temporariamente, a influência do poder cerebral (por isto é empregado, de forma antagônica e paliativa, para a catalepsia e outros distúrbios com excitação mental, trazendo alívio temporário e piora subsequente dos quadros). A ação direta se limita a algumas horas.

Efeito secundário indireto: Melhora da fraqueza mental; tendência à epilepsia, hipocondria e histeria. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 47-48)

Sementes de noz vômica (*Strychnos nux vomica*)

Efeito primário direto: Excita a contratilidade muscular causando convulsões; aumenta a sensibilidade geral produzindo ataques semelhantes aos paroxismos histéricos e hipocondríacos; produz vertigem, ansiedade com tensão no estômago e calafrio, associados a uma espécie de delírio composto de visões vívidas e assustadoras.

Efeito secundário indireto: Diminui a contratilidade dos músculos promovendo estiramento espasmódico, sendo útil nas contrações epiléticas; utilizado para crises histéricas e hipocondríacas; curativo em febres intermitentes com vertigem e ansiedade com tensão no estômago e calafrio, acompanhada por delírio alucinatório. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 48-49)

Fava de Santo Ignácio (*Ignatia amara*)

Similitude na Homeopatia

Efeito primário direto: Provoca tremor com duração de várias horas, contrações, câibras, irascibilidade, risada sardônica, vertigem e suor frio.

Efeito secundário indireto: Eficaz em casos similares. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 49)

Dedaleira (*Digitalis purpurea*)

Efeito primário direto: Deprime a circulação, diminui a frequência dos batimentos cardíacos pela metade, produz pulso lento e macio; promove inflamação nos gânglios com sensação pruriginosa e dolorosa; inflamação das glândulas meibomianas; visão obscurecida parecendo que os objetos tem várias cores; convulsões; dores de cabeça violentas, vertigem, dor no estômago, grande diminuição dos poderes vitais, sensação de dissolução e aproximação da morte. A ação direta da dedaleira persiste por muito tempo (até 5 ou 6 dias), podendo tomar o lugar, como remédio de ação antagônica, de um agente curativo permanente (ex. propriedade diurética na hidropisia, pelo efeito primário de excitar os vasos absorventes). Doses repetidas com frequência, pela ação direta prolongada desta substância, promove um acúmulo da mesma (adição de doses), chegando a causar a morte (intoxicação digitálica).

Efeito secundário indireto: Melhora da circulação, aumento da frequência cardíaca com pulso rápido, duro e pequeno; eficiente em inchaços ganglionares; cura das inflamações meibomianas; remove afecções semelhantes na retina; proveitosa em algumas formas de epilepsia, desde que acompanhadas de outros sintomas mórbidos que produz; cura de sintomas semelhantes, associados à sensação de dissolução e aproximação da morte. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 49-50)

Amor-perfeito (*Viola tricolor*)

Efeito primário direto: Aumenta as erupções cutâneas, produzindo doenças de pele.

Efeito secundário indireto: Cura definitiva de afecções semelhantes da pele. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 50)

Ipecacuanha (*Ipecacuanha officinalis*)

Efeito primário direto: Produz o nojo mais desagradável, náusea e ansiedade.

Efeito secundário indireto: Cura a disposição crônica a vomitar sem nada eliminar, quando administrado em doses pequenas. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 50)

Adelfa (*Nerium oleander*)

Efeito primário direto: Causa palpitação, ansiedade e desmaios.

Efeito secundário indireto: Melhora de alguns tipos de palpitação crônica do coração. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 51)

Nerium antidysentericum

Efeito primário direto: Aumenta as evacuações.

Efeito secundário indireto: Controla diarreias, na qualidade de remédio similar. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 51)

Uva ursina (*Arbutus uva ursini*)

Similitude na Homeopatia

Efeito primário direto: Aumenta a dificuldade de eliminar líquidos e o fluxo involuntário de urina.

Efeito secundário indireto: Propensão a curar desordens similares. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 51)

Rododendro das flores douradas (*Rhododendron chrysanthum*)

Efeito primário direto: Dores queimantes, formigantes e picantes em partes afetadas; dificuldade respiratória e erupções cutâneas; lacrimejamento e prurido dos olhos.

Efeito secundário indireto: Alivia as dores das juntas de vários tipos; útil na dificuldade respiratória, nas afecções cutâneas e nas inflamações oculares. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 51)

Alecrim selvagem (*Ledum palustre*)

Efeito primário direto: Causa respiração dolorosa e difícil; sensação de picadas dolorosas em todas as partes da garganta; prurido incômodo na pele; ansiedade e desmaios; mau humor peculiar, dor de cabeça, confusão mental.

Efeito secundário indireto: Eficaz na coqueluche e na asma mórbida; na dor de garganta maligna e inflamatória; em doenças crônicas da pele; útil em ansiedade e desmaios. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 51)

Ópio (*Papaver somniferum*)

Efeito primário direto: Consiste na elevação transitória dos poderes vitais, diminuição da irritabilidade com fortalecimento proporcional do tônus dos vasos sanguíneos e músculos, assim como na excitação dos órgãos mentais (a memória, a imaginação e o órgão das paixões); promove disposição para trabalhar, vivacidade na conversação, sagacidade, recordações de tempos passados, amorosidade, quando ingerido em doses moderadas; audácia, coragem, vingança, hilaridade descontrolada, lascívia, em doses grandes; quanto maior a dose, mais a individualidade, a liberdade e o poder voluntário da mente sofrem em sensações e no poder de julgamento e de ação (desatenção, insensibilidade à dor, etc.). A ação direta estimulante dura em torno de 4 a 8 horas.

Efeito secundário indireto: Após o efeito primário estimulante e transitório, sobrevém um efeito secundário relaxante com fraqueza, aumento da irritabilidade com enfraquecimento do tônus das fibras, sonolência, desatenção, resmungos, desconforto, tristeza, perda da memória (insensibilidade, imbecilidade), perda de idéias, esvaecimento das fantasias. Para se fazer uso da ação secundária indireta (aumento da irritabilidade com fraqueza do tônus) em caráter permanente, como no tratamento de certos casos de mania, devemos empregar o ópio em doses enormes por um longo período, para que este efeito secundário curativo se manifeste no intervalo entre a repetição das doses, que deve ocorrer a cada 12 ou 24 horas. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 51-53)

Chumbo (*Plumbum metallicum*)

Efeito primário direto: Dores cortantes e violentas com relaxamento das fibras musculares e diminuição do poder de contração das mesmas podendo chegar à paralisia.

Efeito secundário indireto: Eficaz para casos similares de paralisia muscular. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 53)

Similitude na Homeopatia

Mercúrio (*Mercurius solubilis*)

Efeito primário direto: Irrita o sistema ganglionar, enfraquece o tônus das fibras e suas conexões, promovendo uma separação de tal tipo que provoca úlceras; aumenta extraordinariamente a irritabilidade e a susceptibilidade ao estímulo (sensibilidade).

Efeito secundário indireto: Utilizado para o tratamento da sífilis. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 52-53)

Arsênico (*Arsenicum album*)

Efeito primário direto: Tendência a promover espasticidade dos vasos sanguíneos e calafrios, com paroxismos diários; com o uso contínuo, em grandes doses, causa, gradualmente, um estado febril quase constante; diminuição do tônus da fibra muscular e da sensibilidade dos nervos (paralisias); promove a tosse; produz alguma doença crônica de pele (com descamação). Sua ação direta dura vários dias, produzindo-se o acúmulo tóxico quando doses repetidas com frequência são utilizadas.

Efeito secundário indireto: Tratamento da febre intermitente, com recorrência diária; útil na febre hética e remitente; em certos tipos de paralisias; na tosse; em doenças de pele semelhantes. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 54-55)

Teixo (*Taxus baccata*)

Efeito primário direto: Hidropisia, icterícia obstinada, hemorragias, erupções cutâneas com sinais de decomposição gangrenosa.

Efeito secundário indireto: Cura os estados mórbidos similares acima relatados. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 55)

Acônito (*Aconitum napellus*)

Efeito primário direto: Provoca dores formigantes e cortantes agudas nos membros, peito e mandíbulas; pressão que esfria o estômago, dor de cabeça occipital, pontadas nos rins, oftalmia excessivamente dolorosa, dores cortantes na língua, sendo útil em doenças similares através do efeito secundário; tendência peculiar a produzir vertigem, desmaios, debilidade, apoplexia; paralisia passageira, paralisia geral e parcial, hemiplegia, paralisia de certos membros; paralisia da língua, do ânus, da bexiga; obscurecimento da visão e cegueira temporária, zumbidos no ouvido. Promove quase que especificamente convulsões, tanto gerais como parciais, nos músculos do rosto, dos lábios (num lado), da garganta (num lado), dos olhos. Causa asma. Produz prurido e formigamento da pele, descamação, erupções avermelhadas. Às vezes, causa uma sensação em volta do umbigo, como se dali subisse uma bola e irradiasse uma sensação de frio no alto e atrás da cabeça. Em sua ação primária observa-se frialdade geral, pulso lento, retenção de urina, mania (humor jovial alternando com desespero). Efeito de ação: 7-8 horas.

Efeito secundário indireto: Extremamente útil nas dores de todos os tipos localizadas em membros, peito e dentes; igualmente útil em paralisias gerais e parciais das partes acima citadas (curou vários casos de incontinência urinária, paralisia da língua e amaurose, além de paralisia dos membros). Como remédio capaz de produzir sintomas mórbidos similares, certamente poderá ajudar muito no marasmo curável e em atrofia parciais. Útil em convulsões e epilepsia. Cura diferentes tipos de asma. Muito útil em afecções cutâneas severas e úlceras. Empregado em casos similares de histeria. Na ação secundária, observam-se: suor generalizado; pulso rápido, pequeno e interrompido; fluxo de urina,

Similitude na Homeopatia

diarréia, evacuações fecais involuntárias; intoxicação sonolenta; subjuga as manias do tipo anteriormente relatado. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 55-56)

Heléboro negro (*Helleborus niger*)

Efeito primário direto: Provoca dores de cabeça severas, quando usado por muito tempo; febre. Seu poder de causar sensação constritiva e sufocante no nariz indica seu uso em casos similares.

Efeito secundário indireto: Atua em certas afecções mentais e em dores de cabeça crônicas; eficaz na febre quartã. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 56)

Anêmona-dos-prados (*Anemona pratensis*, *Pulsatilla nigricans*)

Efeito primário direto: Causa dor cortante e perfurante em olhos fracos. A dor de cabeça cortante causada pelo emprego interno do sal cristalino inflamável, obtido pela destilação com água, nos levaria a empregá-la em casos similares.

Efeito secundário indireto: Utilizado com êxito na amaurose, catarata e opacidade da córnea. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 56)

Goivo-cravo (*Geum urbanum*)

Efeito primário direto: Possui um poder de excitar a náusea, que sempre causa um estado febril do corpo.

Efeito secundário indireto: Útil na febre intermitente, quando usado como aromático junto com ipecacuanha. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 56)

Semente da cereja (*Prunus cerasus*)/ **Cereja azeda** (*Prunus padus*)/ **Pêssego** (*Amygdalus persica*)/ **Amêndoa** (*Amygdalus communis*)/ **Folhas de louro-cereja** (*Prunus laurocerasus*)

Efeito primário direto: Aumenta o poder vital e a contratilidade da fibra muscular; causa ansiedade, cólica peculiar do estômago, trismo, rigidez da língua e opistótono, alternando com câibras clônicas de vários tipos e graus.

Efeito secundário indireto: Deprime o poder vital e a contratilidade muscular; promove frio, relaxamento, paralisia. A água de louro-cereja mostrar-se-á eficaz nas doenças provenientes de excessiva tensão na fibra ou, em geral, naqueles casos em que a contratilidade da fibra muscular excede em muito seu poder relaxante; na hidrofobia, no tétano, na oclusão espasmódica dos ductos biliares excretórios e em afecções espasmódicas tônicas similares, assim como em algumas manias. A amêndoa amarga possui em sua ação secundária indireta propriedades diuréticas, sendo muito útil na hidropisia com um estado inflamatório crônico. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 56-57)

Drosera (*Drosera rotundifolia*)

Efeito primário direto: Excita a tosse.

Efeito secundário indireto: Muito útil nas tosses com catarro, bem como na gripe. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 57)

Sabugueiro (*Sambucus niger*)

Efeito primário direto: Exalta o poder contrativo das fibras musculares que pertencem, principalmente, às funções naturais e vitais; eleva a temperatura.

Similitude na Homeopatia

Efeito secundário indireto: Diminui a força da fibra muscular, rebaixa a temperatura, relaxa a atividade vital e diminui a própria sensação. Eficaz no verdadeiro espasmo das arteríolas, nas doenças decorrentes de frio, nos catarros e nas erisipelas. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 57)

Sumagre venenoso (*Rhus radicans e outros*)

Efeito primário direto: Produz uma inflamação erisipelatosa da pele e erupções cutâneas.

Efeito secundário indireto: Eficaz nas erisipelas crônicas e nos piores tipos de doenças da pele. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 57)

Cânfora (*Camphora officinalis*)

Efeito primário direto: Diminui a sensibilidade de todo o sistema nervoso; promove uma congestão do cérebro, um obscurecimento, uma vertigem, uma incapacidade para pôr os músculos sob o controle da vontade, uma incapacidade para o pensamento, para a sensação e para a memória. O poder contrátil das fibras musculares parece reduzir-se até uma verdadeira paralisia; a irritabilidade fica deprimida em grau semelhante, especialmente a das terminações dos vasos sanguíneos, menos nas artérias menores e ainda menos no coração. Ocorre frialdade das partes externas, pulso pequeno, duro e que aos poucos vai diminuindo. Essa condição da fibra causa imobilidade dos músculos, por exemplo, dos maxilares, do ânus, do pescoço, que lembram um espasmo tônico. Seguem-se-lhes respiração lenta e profunda, desmaios. Durante a transição para a ação secundária ocorrem convulsões, loucura, vômitos, tremores.

Efeito secundário indireto: Na própria ação secundária indireta inicia-se o despertar da sensibilidade do sistema nervoso; a mobilidade quase extinta das extremidades das artérias é restaurada e o coração triunfa sobre a resistência anterior. As pulsações, antes lentas, aumentam em velocidade e intensidade, e a atividade do sistema circulatório recupera, ou em certos casos supera, o estado anterior. O pulso fica mais rápido e cheio. Quanto mais imóveis estavam antes os vasos sanguíneos, mais ativos se tornam agora; a temperatura corporal aumenta, sendo acompanhada de vermelhidão e de uma transpiração uniforme e, às vezes, abundante (o processo todo, efeito primário mais efeito secundário, está terminado em seis, oito, dez, doze ou, no máximo, vinte e quatro horas). Como no tifo puro maligno, o sistema das fibras musculares, o sistema sensível e o poder vital deprimido apresentam algo análogo à ação primária direta da cânfora, a cânfora opera como um remédio de ação similar nesta doença, quer dizer, de modo permanente e benéfico (as doses devem ser dadas espaçadamente a cada 36 ou 48 horas). Remove a estrangúria causada pelo pó de cantáridas, porque também causa estrangúria. Por causar convulsões como ação primária, cura a epilepsia e as convulsões que dependem da fibra desprovida de irritabilidade. Como o efeito primário mais notável da cânfora sobre os nervos consiste no adormecimento das paixões, ocorrendo uma completa indiferença diante das coisas externas, mesmo das mais interessantes, essa substância mostra-se útil, como remédio de ação similar, nas manias cujo sintoma principal seja a apatia com pulso lento e suprimido, e com pupilas contraídas. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 57-58)

Similitude na Homeopatia

Casca da castanha-da-Índia (*Aesculus hippocastanum*)⁵

Efeito primário direto: Produz uma sensação de constrição no peito.

Efeito secundário indireto: Útil na asma espasmódica (periódica). (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 59)

Casca do olmo (*Ulmus campestris*)

Efeito primário direto: Produz erupções cutâneas.

Efeito secundário indireto: Útil nas erupções cutâneas. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 59)

Açafrão (*Crocus sativus*)

Efeito primário direto: Rebaixa a circulação e o calor vital; observou-se também pulso lento, face pálida, exaustão e melancolia; vertigem e dor de cabeça. Produziu morte por apoplexia.

Efeito secundário indireto: Ação intensificada das artérias e do coração, jovialidade extravagante e sem sentido, estupefação dos sentidos. Pode ser útil na restauração do fluxo de sangue detido, aumentando a circulação como ação secundária; útil na vertigem, na dor de cabeça, na melancolia e na amenorréia com pulso lento. Utilizado em estados apopléticos. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 59)

Joio (*Lolium temulentum*)

Efeito primário direto: Suas sementes causam câibras de caráter aparentemente tônico (uma espécie de imobilidade) com relaxamento da fibra, grande ansiedade e exaustão; dor de cabeça pressiva e vertigem, permanecendo por mais tempo e no grau mais intenso do que qualquer outra droga experimentada; ruído nos ouvidos, insônia, insensibilidade ou fraqueza dos sentidos externos, rosto vermelho, olhos esgazeados, cintilações diante dos olhos.

Efeito secundário indireto: Na transição para a ação secundária, as câibras se tornam clônicas e o sono torna-se prolongado. Segundo Hahnemann, o joio parece ter sido criado para o tratamento dos piores casos de vertigem e cefaléia, e também para a imbecilidade. Pode ser usado para surdez e amaurose. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 59-60)

Cila (*Scilla maritima*)

Efeito primário direto: Causa uma ação inflamatória aguda. No emprego contínuo, provoca inflamação pulmonar com uma extraordinária lesão nos pulmões. Promove estrangúria intensa. Provoca tosse.

Efeito secundário indireto: Indicada nas inflamações puras com fibra tensa. Incomparável serventia na inflamação dos pulmões. Útil para restaurar a secreção nos casos de supressão da urina que acompanha vários tipos de hidropisia; inchaços hidrópicos rápidos e agudos

⁵ Ao abordar essa substância, Hahnemann diz que “os patronos de novos medicamentos, em geral, cometem o erro de ocultar, cuidadosa, mas injustificadamente, os efeitos desagradáveis dos medicamentos que estão sob sua proteção; se não fosse por esta supressão da verdade, poderíamos (com base nos efeitos mórbidos das diversas substâncias) formar uma apreciação justa de seus poderes medicamentosos”. Na segunda parte desta obra, quando analisarmos a Farmacologia Clínica, encontraremos os mesmos problemas no relato das ações dos fármacos modernos no organismo humano.

Similitude na Homeopatia

parecem ser sua principal esfera de ação. Cura tosse tilitante. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 60)

Heléboro branco (*Veratrum album*)

Efeito primário direto: Em sua ação direta provoca uma espécie de mania, chegando-se ao desespero; coisas indiferentes parecem repulsivas à imaginação, embora não o sejam na realidade. Causa uma infinidade de sintomas na sua ação direta, tais como: (a) calor no corpo todo; (b) queimação de diversas partes externas, por exemplo, espáduas, rosto, cabeça; (c) inflamação e inchaço da pele do rosto, às vezes de todo o corpo; (d) erupções cutâneas, descamação da pele; (e) sensação de formigamento nas mãos e nos dedos, câibras tônicas; (f) constrição do esôfago, da laringe, sensação de sufocação; (g) rigidez da língua, muco duro na boca; (h) constrição do peito; (i) sintomas pleuríticos; (j) câibras nas panturrilhas; (k) sensação ansiosa no estômago; (l) cólicas e dores cortantes nos intestinos; (m) grande ansiedade geral; (n) vertigem; (o) dor de cabeça; (p) sede violenta.

Efeito secundário indireto: É usado em febre disentérica e disenteria, pelos sintomas da ação direta (k, l, m, o, p). Utilizado na hidrofobia, pela mania por ele causada mais os sintomas de sua ação direta (e, f, g, h, o, p). Em virtude de (f) e (h) é considerado específico na constrição espasmódica do esôfago (tétano) e na asma espasmódica. Extremamente vantajoso em doenças cutâneas crônicas por causa de (c) e (d). Benéfico nas doenças nervosas e nas manias de caráter semelhante. Como causador de mania e espasmos, demonstrou sua utilidade em casos de pessoas possuídas. Útil nos ataques histéricos e hipocondríacos, dependentes de fibra tensa. Poderoso nas inflamações dos pulmões. A duração de sua ação, incluindo o efeito secundário, é de no máximo dez horas. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 60-62)

Semente de cevadilha (*Bromus unioloides*)

Efeito primário direto: Promove confusão no intelecto e convulsões. Causa uma sensação rastejante por todos os membros; produz dor no estômago e náusea.

Efeito secundário indireto: Cura confusão mental e convulsões. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 62)

Agárico (*Agaricus muscarius*)

Efeito primário direto: Produz uma mania furiosa e embriagada (combinada com uma determinação vingativa e audaz, disposição para fazer versos, profetizar, etc.), exaltação da força, tremores e convulsões. Sua ação direta dura entre 12 e 16 horas.

Efeito secundário indireto: Empregado com sucesso na epilepsia (causada pelo medo), combinada com tremor. Remove afecções mentais e possessões similares às que causa. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 62)

Noz-moscada (*Myristica aromatica, Nux moschata*)

Efeito primário direto: Diminui a irritabilidade de todo o corpo, durante tempo considerável. Em doses grandes, causa uma absoluta insensibilidade do sistema nervoso, obtusidade, imobilidade e perda da razão.

Efeito secundário indireto: Provavelmente será útil na imbecilidade, combinada com frouxidão. Útil na paralisia do estômago. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 62)

Similitude na Homeopatia

Ruibarbo (*Rheum palmatum*)

Efeito primário direto: Tendência a promover a mobilidade dos intestinos.

Efeito secundário indireto: É útil em diarreias sem evacuações fecais. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 62)

Termina seu *Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar os poderes curativos das drogas* criticando as aplicações tópicas:

“As aplicações tópicas indutoras de dor, como cantáridas, emplastos de mostarda, rábano silvestre ralado, casca de eufórbio, ranunculus acris esmagado, a moxa, muitas vezes aliviam a dor permanentemente, produzindo artificialmente uma dor de outro tipo”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 65)

Princípio da similitude⁶

Dando continuidade ao estudo do princípio da similitude, analisaremos a obra magna da Doutrina Homeopática, o *Organon da arte de curar*,⁷ no qual Hahnemann relata a experiência definitiva de seus estudos em relação à *lei dos semelhantes* e à *experimentação no homem são*.

Preliminarmente, buscando esclarecer o significado do binômio saúde-doença, Hahnemann explica que os medicamentos atuam de forma curativa “alterando o estado da saúde humana”:

“Visto que as **doenças** não são mais do que **alterações do estado de saúde** do indivíduo sadio, expressando-se através de sinais mórbidos e que a **cura**, igualmente, só é possível através da **conversão deste estado em saúde**, vê-se, então, sem dificuldade, que os medicamentos não poderiam curar as doenças de modo algum, se não possuíssem a força de alterar o estado de saúde do Homem, baseado em sensações e funções; e mais: vê-se que **unicamente** nesta sua força de alterar o estado de saúde é que se deve basear seu poder de cura”. (*Organon*, § 19)

Essa possibilidade de alterar o estado de saúde apresenta-se “oculta na essência íntima dos medicamentos”, tornando-se evidente quando experimentada pelo indivíduo. Desse modo, Hahnemann frisa a importância da **experimentação no indivíduo sadio**, que ao alterar o estado de saúde do indivíduo provocando sintomas, demonstra a *força curativa inerente* dos medicamentos:

“Essa força de tipo não material de transformar o estado de saúde do indivíduo e, portanto, curar doenças, oculto na essência íntima dos medicamentos, não é reconhecível de modo algum em si mesmo por um simples esforço de razão; ele se torna claramente perceptível na experiência, somente através de sua exteriorização ao atuar sobre o estado de saúde do indivíduo”. (*Organon*, § 20)

“Posto que ninguém pode negar que a essência curativa dos medicamentos não é reconhecível em si e que, nem mesmo em experimentos puros com medicamentos, realizados pelo mais arguto observador, nada do que possa torná-los medicamentos ou meios de cura pode ser percebido, além daquela força de saúde, especialmente no **indivíduo sadio** e de nele causar determinados sintomas mórbidos diversos, conclui-se que: quando os medicamentos agem como meios de cura, eles também somente podem exercer sua capacidade de curar através desta sua força de alterar o estado de saúde do Homem, gerando sintomas definidos. Nós, portanto, somente podemos ter por base os fenômenos mórbidos que os medicamentos provocam em corpos sadios, como a única manifestação possível de sua inerente força curativa, a fim de descobrir que força causadora de doença e, simultaneamente, que força curativa possui cada medicamento”. (*Organon*, § 21)

⁶ Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998. Disponível em: https://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=3

⁷ Hahnemann S. *Organon da arte de curar*. Traduzido da 6ª edição alemã. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.

Similitude na Homeopatia

Baseando-se na propriedade intrínseca dos medicamentos de alterarem o estado de saúde do organismo, provocando sintomas, Hahnemann analisa, comparativamente, o **método homeopático** e o **enantiopático**, que produzem, respectivamente, *sintomas semelhantes e sintomas opostos*. Na nota do parágrafo 22 do *Organon*, fala ainda do **método alopático**, cujos sintomas despertados pelo medicamento não são nem semelhantes nem opostos aos sintomas da doença, *mas sim bem heterogêneos*:

“Contudo, como nas doenças, salvo a essência de seus sinais e sintomas, não há nada que indique o que nelas deva ser removido a fim de transformá-las em saúde e, também, porque os medicamentos não podem apresentar nenhuma força curativa, a não ser sua propensão para provocar sintomas mórbidos em pessoas sadias e para removê-los em pessoas doentes, segue-se, então, por um lado, que os medicamentos só se tornam meios de cura capazes de aniquilar doenças, porque produzem certos fenômenos e sintomas, isto é, geram uma certa condição artificial de doença que remove e anula os sintomas já existentes, a saber, o estado mórbido natural a ser curado; por outro lado, conclui-se que, para a essência dos sintomas da doença a ser curada, deve ser buscado aquele medicamento que demonstre a maior propensão para provocar sintomas **semelhantes** ou sintomas **opostos**, mostrando, de acordo com a experiência, se os sintomas mórbidos são removidos, anulados e transformados em saúde da maneira mais fácil, certa e duradoura pelos sintomas medicamentosos **semelhantes** ou pelos sintomas **opostos**”. (*Organon*, § 22)

Ao relatar sua experiência com o **método enantiopático**, diz que o mesmo é insuficiente para remover e eliminar sintomas opostos de doenças, ocorrendo que, “após um curto e transitório alívio, irrompem novamente com muito maior intensidade, agravando-se a olhos vistos”:

“Porém, toda experiência pura e todo experimento exato nos convencem de que sintomas pertinazes de doenças são removidos e eliminados por sintomas **opostos** de medicamentos de maneira tão insignificante (no método **antipático, enantiopático** ou **paliativo**) que, pelo contrário, após um curto e transitório alívio, irrompem novamente com muito maior intensidade, agravando-se a olhos vistos”. (*Organon*, § 23)

Pelo contrário, com o **método homeopático**, escolhendo o medicamento que ao ser experimentado no indivíduo sadio apresentou a *totalidade dos sintomas semelhantes aos encontrados no indivíduo doente*, conseguiremos transformar o estado mórbido em saúde:

“Não resta, portanto, outra maneira promissora de empregar os medicamentos contra as doenças além do método homeopático, graças ao qual, contra a totalidade dos sintomas do caso de doença - levando-se em conta a causa, quando conhecida e as circunstâncias adjacentes - procuramos um medicamento que, entre todos os outros (conhecidos através de sua comprovada ação patogênica) possua a força e a faculdade de produzir um estado mórbido artificial, apresentando a máxima semelhança com a doença em questão”. (*Organon*, § 24)

“Todavia, o único oráculo infalível da arte de curar, a experiência pura, ensina realmente que, em todos os experimentos criteriosos, aquele medicamento que provou ser capaz de produzir em sua atuação sobre organismos humanos sadios a maior parte dos sintomas **semelhantes** aos que se encontram nos casos de doença a ser curados, em doses adequadamente potencializadas e reduzidas, também remove, de maneira rápida, radical e duradoura, a totalidade dos sintomas desse estado mórbido, isto é, toda a doença em curso, transformando-a em saúde, e que todo medicamento cura, sem exceção, as doenças cujos

Similitude na Homeopatia

sintomas mais se assemelham aos seus, não deixando de curar nenhuma delas”. (*Organon*, § 25)

Situando o princípio da semelhança como uma *lei da natureza*, aplicada aos distúrbios orgânicos e aos males morais, busca explicar o seu modo de agir conforme os ensinamentos hipocráticos: duas afecções semelhantes, mas de espécies diferentes, não podem ocupar o mesmo organismo, permanecendo a mais forte e eliminando-se a mais fraca:

“Tal fato se baseia naquela lei homeopática da natureza, desde sempre fundamentalmente presente em toda verdadeira cura, certamente pressentida vez por outra, mas desconhecida até agora: **Uma afecção dinâmica mais fraca é extinta, de maneira duradoura do organismo vivo, por outra mais forte, quando esta (de espécie diferente) seja muito semelhante àquela em sua manifestação**”. (*Organon*, § 26)

Dessa forma, segundo Hahnemann, ao introduzir no organismo uma doença medicamentosa artificial e fugaz, muito semelhante à doença natural, mas um pouco mais forte do que esta, conseguir-se-á superá-la e eliminá-la:

“A capacidade curativa dos medicamentos baseia-se, por conseguinte, nos seus sintomas semelhantes aos da doença e superiores a ela em força, de modo que cada caso individual de doença só pode ser eliminado e removido, da maneira mais certa, profunda, rápida e duradoura, através de um medicamento capaz de, por si mesmo, produzir a totalidade de seus sintomas no estado de saúde do ser humano, de modo muito semelhante e completo, e de, ao mesmo tempo, superar em forças a doença”. (*Organon*, § 27)

Ao contrário dos estímulos mórbidos naturais, que apresentam o poder de influenciar apenas os organismos suscetíveis, os agentes morbíficos artificiais (medicamentos) atuam “durante **todo** o tempo e em **todas** as circunstâncias, em **cada** ser humano vivo, produzindo nele seus sintomas peculiares”, que são nitidamente observados quando administrados em grandes doses (intoxicação). Assim sendo, segundo Hahnemann, existe a possibilidade de observarmos os *sintomas peculiares* dos fármacos modernos, administrados em grandes doses no ser humano pelo modelo terapêutico convencional:

“Porém, algo bem diferente ocorre com as forças morbíficas artificiais que denominamos medicamentos. Todo medicamento verdadeiro age durante **todo** o tempo e em **todas** as circunstâncias, em cada ser humano vivo, produzindo nele seus sintomas peculiares (claramente perceptíveis no caso de uma grande dose), de modo que, evidentemente, todo organismo humano vivo deve ser afetado e como que inoculado pela doença medicamentosa em todo tempo e inteiramente (**incondicionalmente**), o que, como foi afirmado, não é, absolutamente, o caso das doenças naturais”. (*Organon*, § 32)

Frisando a importância de a doença artificial ser **semelhante** ao distúrbio original, Hahnemann discorre sobre o confronto de doenças **dessemelhantes** no mesmo organismo, que não promove qualquer alteração do mesmo em direção à cura, como no caso de doenças semelhantes:

“A força maior das doenças artificiais a serem produzidas pelos medicamentos não é, contudo, a única condição para a sua capacidade de curar doenças naturais. Para a cura, é necessário, sobretudo, **que ela seja uma doença artificial tão semelhante quanto possível à doença a ser curada. Tal doença artificial, com uma força um pouco maior, transforma o princípio vital, instintivo por natureza e incapaz de qualquer reflexão ou ato de memória, em estado mórbido muito semelhante à doença natural, a fim de, não**

Similitude na Homeopatia

somente obscurecer nele a sensação da perturbação mórbida natural, como também extingui-la completamente, de modo a aniquilá-la. Tanto isso é verdade, que nenhuma doença já existente pode ser curada, nem mesmo pela própria natureza, pelo acréscimo de uma nova doença **dessemelhante**, por mais forte que seja e, tampouco, através de tratamentos com medicamentos que não sejam capazes de produzir **qualquer** estado mórbido **semelhante** em organismos sadios, como os alopáticos”. (*Organon*, § 34)

Exemplificando a **coexistência de doenças dessemelhantes**, Hahnemann corrobora a observação de outros autores. Primeiramente, cita a condição em que “ambas possuem força igual ou a **anterior é mais forte**”. A seguir, mostra as consequências quando a “**nova doença dessemelhante é mais forte**”. Finalmente, cita exemplos em que a “**nova doença se alia à antiga doença dessemelhante, formando com ela uma doença complexa**”:

“I. Quando coexistem doenças **dessemelhantes** no indivíduo, ambas possuem força igual ou a **anterior é mais forte**; neste caso, a afecção nova é repelida do corpo pela antiga. Um paciente que sofre de uma grave doença crônica não será afetado por uma disenteria outonal ou por outra doença epidêmica moderada. A peste do Levante, de acordo com *Larrey*, não atinge os locais onde domina o escorbuto e as pessoas que sofrem de eczema também não são afetadas por este mal. Segundo *Jenner*, o raquitismo impede que a vacinação contra a varíola surta efeito. Pacientes com tuberculose pulmonar não são contaminados por febres epidêmicas de caráter não muito violento, de acordo com a opinião de *von Hildenbrand*”. (*Organon*, § 36)

“II. Ou a **nova doença dessemelhante é mais forte**. A doença de que sofria o doente, sendo a mais fraca, é, então, retardada e suspensa pelo aparecimento da doença mais forte, até que a nova doença seja extinta ou curada, reaparecendo, então, a doença antiga, **não curada**. Duas crianças atingidas por um tipo de epilepsia, livraram-se de seus ataques após terem sido contagiadas pela *tinea*; porém, logo após cessada a erupção na cabeça, a epilepsia reapareceu com a mesma intensidade anterior, segundo observação de *Tulpius*. A sarna, como observou *Schöpf*, desapareceu com a ocorrência do escorbuto, mas após a cura do mesmo novamente se manifestou. Assim também a tuberculose pulmonar permaneceu estacionária quando o paciente foi atacado por um tipo violento de tifo, prosseguindo, porém, seu curso após o término do mesmo. Quando em um paciente com tuberculose pulmonar ocorre mania, aquela é removida por esta, juntamente com todos os seus sintomas; cessando, porém, a loucura, a tuberculose volta logo em seguida e é fatal. Quando o sarampo e a varíola dominam ao mesmo tempo e ambas atacam a mesma criança, as marcas do sarampo que haviam irrompido são geralmente detidas pela varíola que ocorreu um pouco mais tarde; até que a varíola esteja curada, o sarampo não retoma seu curso. Não raro ocorre, porém, que a varíola irrompida após a inoculação fica suspensa por quatro dias pelo aparecimento do sarampo, conforme observou *Manget*, após cuja descamação a varíola completa seu curso. Mesmo quando a inoculação da varíola já surtira efeito há seis dias e o sarampo tenha, então, irrompido, a inflamação da inoculação permanece estacionária, não ocorrendo a varíola até o sarampo ter completado seu curso normal de sete dias. Quatro ou cinco dias após a inoculação da varíola, irrompeu uma epidemia de sarampo, que impediu o desenvolvimento da varíola até que ele tivesse completado seu curso, ao fim do qual, e somente então, a varíola apareceu e seguiu seu curso normal. A verdadeira febre escarlate de Sydenham, lisa, do tipo erisipelatosa, acompanhada de hiperemia de garganta, foi interrompida no quarto dia pela irrupção da vacina (varíola bovina) que seguiu seu curso normal, depois do que, e somente então, reapareceu a febre escarlate; todavia - visto que ambas as doenças pareceram ser da mesma intensidade - ocorreu, também, o fato de a vacina ser suspensa no oitavo dia, com o aparecimento da verdadeira escarlatina lisa de

Similitude na Homeopatia

Sydenham, desaparecendo a auréola rubra da primeira até que passasse a escarlatina, quando a vacina retomou, então, seu curso até o fim. O sarampo deteve a vacina; no oitavo dia, visto que a vacina quase atingira seu clímax, irrompeu o sarampo, permanecendo estacionária a vacina, que retomou seu curso somente após a descamação das marcas do sarampo, de modo que no 16º dia apresentava a mesma aparência que deveria apresentar no décimo, como observou *Kortum*. A vacinação surtiu efeito ainda mesmo após a erupção do sarampo, porém só desenvolveu seu curso depois do desaparecimento do sarampo, como igualmente testemunhou *Kortum*. Eu mesmo vi desaparecer a caxumba (*angina parotidea, parotidite, papeira*) tão logo a vacina começou a surtir efeito e a aproximar-se de seu clímax; somente depois de ter completado o processo da vacina e do desaparecimento da área rubra, é que tal tumefação febril das glândulas parótidas e submaxilares, causada por um miasma peculiar (caxumba), reaparecem e completam seu curso de sete dias. **E assim acontece com todas as doenças dessemelhantes em que a mais forte detém a mais fraca** (quando uma não complica a outra, o que raramente ocorre com doenças agudas). Todavia, elas nunca se curam mutuamente”. (*Organon*, § 38)

“III. Ou a **nova doença**, após ter agido por muito tempo no organismo, **se alia finalmente à antiga doença dessemelhante**, formando, com ela, uma doença **complexa**, de modo que cada uma delas ocupe uma parte especial do organismo, isto é, dos órgãos especialmente apropriados e, por assim dizer, somente a região que lhe pertence, deixando o restante do organismo à doença que lhe é dessemelhante. Assim, um portador de doença venérea pode tornar-se também portador de sarna e vice-versa. **Duas doenças, sendo dessemelhantes entre si, não podem destruir-se nem curar-se mutuamente.** Em primeiro lugar, são silenciados e suspensos os sintomas venéreos, enquanto a erupção da sarna começa a surgir; contudo, com o decorrer do tempo (visto que a doença venérea é pelo menos tão intensa quanto a sarna), ambas se associam, isto é, cada uma afeta apenas as partes do organismo que lhes são apropriadas, tornando-se o doente, em razão disso, mais doente e mais difícil de ser curado. Quando se encontram duas doenças contagiosas agudas dessemelhantes, como por exemplo varíola e sarampo, uma geralmente suspende a outra, como foi antes referido; contudo, houve também violentas epidemias em que, em raros casos, dois males agudos dessemelhantes desta espécie ocorreram simultaneamente num mesmo organismo, assim como que se complicando mutuamente, durante curto espaço de tempo. Durante uma epidemia em que a varíola e o sarampo dominaram ao mesmo tempo, entre 300 casos em que essas doenças se evitaram ou se suspenderam mutuamente e em que o sarampo somente atacou os doentes 20 dias após haver irrompido a varíola - que reapareceu, contudo, 17 ou 18 dias após o aparecimento do sarampo, de modo que a primeira já houvesse completado o seu curso normal - houve pelo menos um caso em que *P. Russel* encontrou estas duas doenças dessemelhantes na mesma pessoa. *Rainey* presenciou a coexistência do sarampo e da varíola em duas meninas. *J. Maurice* afirma ter observado, durante toda sua experiência clínica, somente dois casos deste tipo. Encontram-se casos semelhantes em *Ettmüller* e ainda alguns poucos autores. *Zencker* viu a vacina manter seu curso normal ao lado do sarampo e da púrpura. A vacina seguiu seu curso sem incidentes durante tratamento mercurial em um caso de sífilis, como observa *Jenner*”. (*Organon*, § 40)

Provavelmente, baseada no conhecimento secular de que “doenças dessemelhantes não conseguiriam coabitar, simultaneamente, o mesmo organismo”, surge na antiguidade a **proposta de se empregar a febre como terapêutica para processos crônicos**, conforme

Similitude na Homeopatia

citação de Boyd.⁸ Pretendia-se com isto substituir uma doença crônica antiga por uma doença aguda recente:

“A idéia de se utilizar terapêuticamente a febre ocorreu a diversos investigadores, pouco antes de Hahnemann. *Boerhaave* afirmava que seria um grande médico se pudesse produzir a febre tão facilmente quanto a debilava. *Van Swieten* enunciara idéias análogas. *Bordeu* citava expressamente o tratamento da febre pela febre: ‘o médico deve, se as forças do paciente, o grau e o caráter da enfermidade permitirem, transformar a doença crônica em aguda, a antiga em recente, a particular em geral... o médico deve curar os pacientes criando e desencadeando uma crise (nas doenças crônicas), seja produzindo uma elevação da febre, seja por outras manifestações que surjam em seu lugar’. Ele relata também casos de cura pela febre. Essas citações indicam que a natureza ‘defensiva’ da febre não é uma descoberta de Hahnemann e que *Bordeu* havia, por assim dizer, reintroduzido o símile hipocrático. O leitor deve observar também que a idéia de converter processos crônicos em doenças agudas já se prenunciava nessas citações. Parece sensato concluir que por indicações da literatura médica ou por experiência pessoal, Hahnemann foi levado a averiguar se drogas capazes de provocar certos fenômenos seriam ou não úteis no tratamento de estados similares [...]”. (*A concepção antiga de símile*, p. 37)

Trabalho científico demonstrou essa alternância entre doenças dessemelhantes em casos de depressão, confirmando a observação clínica de que pacientes psiquiátricos dificilmente apresentam grandes alterações orgânicas, pela doença mental estar muito arraigada ao organismo, fato que atesta o difícil tratamento da mesma. Dessa forma, por ser mais forte que a maioria das outras doenças, não permite que estas se instalem, ou o faz apenas temporariamente. Nesse experimento, avaliaram-se os efeitos benéficos de eventos inflamatórios (febre) na depressão mental:

“Bauer J, Hohagen F, Gimmel E, Bruns F, Lis S, Krieger S et al. Induction of cytokine synthesis and fever suppresses REM sleep and improves mood in patients with major depression. *Biol Psychiatry*. 1995; 38(9): 611-21.

Resumo: Os efeitos benéficos dos eventos inflamatórios em certas doenças psiquiátricas, incluindo depressão, foram reportados, esporadicamente, pelos antigos médicos gregos, tendo sido também descritos, algumas vezes, por psiquiatras das décadas passadas. Durante os eventos inflamatórios febris, mediadores do sistema imunológico, como as interleucinas-1, podem ser detectadas no cérebro e podem atuar nos respectivos receptores cerebrais. Desde que, semelhantemente, as interleucinas-1 tem demonstrado, em estudos animais, seus efeitos sedativos, produzindo sonolência e induzindo ondas lentas de sono (SWS), montou-se um estudo piloto para avaliar cientificamente o relato curioso dos efeitos benéficos dos estados inflamatórios nas doenças depressivas. Os parâmetros de humor e sono foram monitorados em sete pacientes com depressão severa, isentos de qualquer terapêutica, antes, durante e depois da administração de uma única dose de endotoxina. Todos os pacientes responderam com um pequeno aumento na síntese de citocinas (fator de necrose tumoral-TNF, interleucina-1 e interleucina-6) e uma elevação na temperatura corporal por várias horas. Durante a noite posterior à administração da endotoxina, o sono REM foi significativamente suprimido, enquanto não ocorreram mudanças significativas nas ondas curtas de sono. Durante o dia seguinte, todos os pacientes tiveram uma significativa melhora no humor; todavia, um rebote no sono REM foi observado na segunda noite após a administração da endotoxina e uma piora do humor foi observada durante o segundo dia, indicando somente um efeito benéfico transitório pelo tratamento”.

⁸ Boyd JL. A concepção antiga de símile [A study of the simile in medicine]. *Selecta hom*. 1994; 2(1): 5-54.

Similitude na Homeopatia

Em termos de tratamentos, o **método alopático**⁹ (*alloion = diferente*) é o que corresponde ao confronto de estímulos diferentes, dessemelhantes, trazendo, segundo Hahnemann, consequências nefastas ao organismo quando utilizado por tempo prolongado. Entendamos que o termo “alopático” utilizado por Hahnemann não corresponde à generalização do significado moderno. A Alopacia atual faz uso dos tratamentos alopáticos e enantiopáticos segundo os conceitos hahnemannianos. Um exemplo de tratamento alopático hahnemanniano nos dias de hoje, segundo a idéia de se *confrontar estímulos diferentes*, seria o uso de antibióticos para debelar uma infecção, ou seja, eliminamos o suposto agente infeccioso sem atuarmos diretamente sobre os sintomas da doença manifesta:

“Muito mais frequentes do que as doenças naturais dessemelhantes que se associam, complicando-se assim reciprocamente, são aquelas complicações mórbidas que o procedimento médico inadequado (tipo de tratamento alopático) pode causar pelo uso prolongado de medicamentos não adequados. À doença natural que deve ser curada, associam-se, em virtude da repetição incessante do agente medicamentoso inadequado, novas condições mórbidas, frequentemente muito pertinazes, correspondentes à natureza deste agente, as quais combinando-se pouco a pouco ao mal crônico que lhes é dessemelhante (que elas não puderam curar pelo efeito da semelhança de ação, isto é, homeopaticamente) complicam-no, acrescentando à doença original uma doença crônica nova, dessemelhante, artificial, transformando assim o doente - até então portador de uma doença simples - em um indivíduo duplamente doente, isto é, tornando-o muito mais doente e difícil de ser curado, às vezes completamente incurável, causando-lhe, frequentemente, até mesmo a morte. Muitos casos clínicos publicados na seção de consultas de jornais médicos, bem como histórias clínicas relatadas em escritos médicos comprovam tal fato. Do mesmo tipo são os frequentes casos em que o cancro venéreo, complicado principalmente com a sarna ou com a discrasia da doença condilomatosa, não é curado com o tratamento prolongado ou muitas vezes repetido de grandes doses de preparados inadequados de mercúrio, mas toma lugar no organismo ao lado da afecção crônica do mercúrio, até então já progressivamente desenvolvida, formando com ela uma complicação monstruosa e atroz (sob o nome geral de doença venérea dissimulada) que, embora não totalmente incurável, somente com enorme dificuldade pode ser dominada”. (*Organon*, § 41)

Aborda também o **método isopático de tratamento**, em que se busca a cura das doenças “pelo mesmo princípio contagioso que a produziu, *per idem*”, exaltado no aforismo grego “*aequalia aequalibus*”:

“Tentou-se um terceiro método através da **Isopatia**, como é chamado, isto é, curar uma doença com o mesmo miasma que a produziu. Contudo, mesmo supondo que se pudesse fazer isso, visto que tal método só dá ao doente o miasma altamente potencializado e, conseqüentemente, alterado, ele somente ativaria a cura mediante a oposição de um ‘simillimum’ ao ‘simillimum’. Essa **pretensão de curar** mediante uma **mesma** força morbífica (*per idem*), contudo, contradiz todo bom senso humano normal e, conseqüentemente, toda experiência. O benefício que a humanidade conheceu com o uso da *vacina* (varíola bovina), provavelmente forneceu àqueles que primeiramente abordaram a isopatia, a vaga idéia de que a inoculação protegia contra todos os contágios futuros, como que curando por antecipação. Ambas, porém, a *vacina* (varíola bovina) e a varíola, são

⁹ O termo *alopatia* foi criado por Hahnemann, para definir o método terapêutico que empregava medicamentos de *ação diferente* (nem semelhante, nem contrária), derivativa, substitutiva, *dessemelhante* (Ferreira ABH. Novo dicionário da língua portuguesa. 2ª ed. São Paulo: Editora Nova Fronteira, 1986.).

Similitude na Homeopatia

apenas muito semelhantes, não sendo, de modo algum, a mesma doença. Elas são diferentes uma da outra em muitos aspectos, sobretudo na rapidez do curso, na benignidade da *vacina* (varíola bovina) e, principalmente, no fato de que esta nunca é contagiosa pela simples proximidade. Assim, mediante a expansão geral de sua inoculação, de tal maneira pôs fim a todas as epidemias da mortífera e terrível varíola, que a geração atual já não mais possui idéia alguma daquela antiga e abominável peste variólica. Desse modo, algumas doenças próprias aos animais, por serem semelhantes, nos fornecerão no futuro, forças curativas e medicamentosas para importantes doenças humanas **muito semelhantes**. Mas, daí, a pretensão de curar com uma substância morbífica humana (por ex. um Psorikum retirado da sarna humana) a mesma doença humana, a sarna humana ou um mal dela decorrente, vai uma grande distância! Nada além de padecimento e agravamento da doença resulta disso”. (*Organon*, nota do § 56)

Discorrendo ainda sobre o confronto de **doenças semelhantes**, observação clínica que endossa o **método homeopático de tratamento**, Hahnemann afirma que dessa forma pode-se realizar *a cura num processo natural*. Por outro lado, refere ser impossível que duas doenças que sejam semelhantes em suas manifestações e efeitos no mesmo organismo, se comportem como as doenças dessemelhantes vistas anteriormente, repelindo-se, interrompendo-se ou coexistindo. O que ocorre é a anulação da mais fraca pela mais forte, *em qualquer tempo e lugar*:

“O resultado, porém, é completamente diferente quando ocorrem **duas** doenças **semelhantes** no organismo, isto é, quando a uma doença já existente no organismo vem juntar-se uma outra semelhante, mais forte. Aqui fica evidente **como** pode realizar-se a cura num processo natural e **como** tal cura deveria ser realizada pelo Homem”. (*Organon*, § 43)

“Duas doenças assim **semelhantes** não podem (como foi dito em I. sobre doenças dessemelhantes) nem **repelir-se**, nem (como mostrou a cláusula II.) **interromper-se** mutuamente, de modo que a doença antiga retorne após o término da nova; tampouco podem duas doenças **semelhantes** (como fora mostrado em III., com referência às dessemelhantes) **coexistir** no mesmo organismo ou formar uma doença **dupla** e complexa”. (*Organon*, § 44)

“Não! Duas doenças realmente diferentes segundo a espécie, mas semelhantes em suas manifestações e efeitos, bem como nos sofrimentos e sintomas que cada uma produz, aniquilam-se em qualquer tempo e lugar, assim que se deparam no organismo. É que a doença mais forte aniquila a mais fraca; **na verdade**, em virtude de uma causa que não é difícil adivinhar: a potência morbífica mais forte que surge, em virtude de sua semelhança de ação, ocupa, **de preferência**, as **mesmas** partes do organismo que haviam sido afetadas pela irritação mórbida mais fraca que, conseqüentemente, não podendo mais agir, extingue-se, ou, em outras palavras, assim que a nova potência morbífica semelhante, porém mais forte, toma conta das sensações do paciente, o princípio vital, em virtude de sua unidade, não pode mais sentir a potência semelhante mais fraca; ela está extinta, não existe mais e, portanto, ela não é jamais algo material, mas, pelo contrário, somente uma afecção dinâmica (de tipo não-material). O princípio vital é afetado, então, somente pela potência morbífica nova, porém mais forte, do medicamento, mas apenas temporariamente”. (*Organon*, § 45)

Do mesmo modo que fez com as doenças dessemelhantes, Hahnemann relata “exemplos de doenças que foram curadas homeopaticamente por outras doenças com sintomas semelhantes”, de forma natural ou provocada:

Similitude na Homeopatia

“Poderiam ser citados numerosos exemplos de doenças que foram curadas homeopaticamente, num processo natural, por outras doenças com sintomas semelhantes, se nós não fôssemos obrigados a deter-nos, para que possamos falar sobre algo determinado e indubitável, somente naquelas poucas doenças que permanecem sempre invariáveis, oriundas de um miasma específico, merecendo, portanto, um nome preciso. Entre elas se destaca a **varíola**, tão temida em virtude do grande número de seus graves sintomas e que removeu e curou numerosas doenças com sintomas semelhantes. Como são comuns inflamações violentas dos olhos causadas pela varíola, chegando até mesmo a causar cegueira. E vejam: pela sua inoculação, *Dezoteux* curou radicalmente uma inflamação crônica dos olhos e *Leroy* uma outra. Uma cegueira de dois anos, proveniente de uma *tinea* já suprimida, cedeu-lhe totalmente o lugar, segundo *Klein*. Como são frequentes a surdez e a dispnéia produzidas pela varíola! E ela removeu estas duas doenças crônicas quando atingiu seu clímax, como observou *J. Fr. Closs*. O intumescimento dos testículos, também muito violento, é um sintoma frequente da varíola e, graças a isso, ela pôde curar através da semelhança um duro e grande edema do testículo esquerdo, resultante de um golpe, como observou *Klein*. Um edema de testículo semelhante foi curado da mesma forma, sob as vistas de um outro observador. Assim, entre os acidentes nocivos da varíola, figura também uma diarréia de tipo disentérico, graças à qual a varíola dominou um caso de disenteria, na qualidade de agente morbífico semelhante, segundo observação de *Fr. Wend*. A varíola advinda da *vacina* (varíola bovina), como é sabido, tanto em virtude de sua maior potência, quanto de sua grande semelhança, remove-a imediata e inteiramente (homeopaticamente), não permitindo que se desenvolva; em contrapartida, através da *vacina* que já se aproxima de seu ponto máximo e devido à sua grande semelhança, a varíola que irrompe (homeopaticamente) se torna pelo menos bem mais branda e benigna, como testemunham *Mühry* e muitos outros. A *vacina* inoculada, cuja linfa, além da matéria protetora contém também a centelha para uma erupção cutânea comum de outra natureza, que consiste em botões cônicos (pimples) raramente grandes e pustulosos, geralmente pequenos, secos e localizados sobre pequenas manchas rubras, frequentemente associados a pequenas manchas cutâneas redondas e rubras, não raro acompanhados de prurido muito intenso, cuja erupção surge, realmente, em muitas crianças, também muitos dias **antes** e mais frequentemente, contudo, **após** a área rubra da *vacina*, terminando em poucos dias e deixando pequenas manchas rubras e duras na pele - a *vacina* inoculada, após ‘pegar’ em crianças, cura de modo homeopaticamente perfeito e duradouro, pela semelhança deste miasma secundário, erupções muitas vezes bem antigas e penosas, como testemunham vários observadores. A *vacina*, cujo sintoma peculiar é o intumescimento do braço, curou, após sua erupção, um braço semiparalisado e **edemaciado**. A febre por ocasião da *vacina*, que ocorre com o aparecimento da área rubra, curou (homeopaticamente) uma febre intermitente em duas pessoas, como relata *Hardege Jr.*, confirmando o fato já anteriormente observado por *J. Hunter*: duas febres (doenças semelhantes) não podem coexistir num mesmo organismo. O **sarampo** se assemelha muito à coqueluche, no que se refere à febre e à natureza da tosse e, por essa razão, *Bosquillon* notou, em uma epidemia em que ambas dominavam, que diversas crianças que já haviam tido o sarampo, ficaram livres da coqueluche. Todas elas teriam ficado livres e protegidas contra a coqueluche, também no futuro, através do sarampo, se a coqueluche não fosse somente em parte uma doença semelhante ao sarampo, isto é, se também apresentasse uma erupção cutânea, como ele. Sendo assim, o sarampo pôde livrar muitos da coqueluche, mas não a todos e somente na epidemia em curso. Contudo, se por ocasião da erupção do **sarampo**, este deparar-se com uma doença semelhante a ele em seu principal sintoma, a própria erupção, pode, sem dúvida alguma, removê-la e curá-la homeopaticamente. Desse modo, uma erupção crônica foi logo, total e duradouramente curada pela erupção do sarampo, como observou *Kortum*.

Similitude na Homeopatia

Uma erupção miliar na face, pescoço e braços, com ardência excessiva, e já durando seis anos, agravando-se a cada mudança de tempo, transformou-se, com a ocorrência do sarampo, em uma superfície cutânea edemaciada; após a passagem do sarampo, a erupção foi curada e não mais voltou”. (*Organon*, § 46)

Retirando da observação pura de curas naturais o embasamento para o método terapêutico homeopático, Hahnemann estende o poder curativo a todas as substâncias existentes, desde que empregadas segundo o princípio da semelhança:

“Esta lei terapêutica se torna conhecida à mente humana lúcida, através de tais fatos que se prestou muito bem a isso. Em compensação, vejam que vantagem possui o Homem sobre a crua Natureza, em seus acontecimentos fortuitos! De quantos milhares de agentes morbíficos homeopáticos não dispõe ele, para alívio de seus irmãos sofredores, nas substâncias medicamentosas espalhadas por toda a criação! Nelas, ele tem produtoras de doenças de todas as variedades de ações possíveis, para todas as inumeráveis doenças naturais concebíveis e inconcebíveis, às quais tais substâncias podem prestar ajuda homeopática - agentes morbíficos (substâncias naturais) cuja força desaparece espontaneamente, cessado seu emprego terapêutico, dominada pelo princípio vital, sem necessidade de outros meios para sua expulsão, como por exemplo a sarna - agentes morbíficos artificiais que o médico pode atenuar, subdividir e potencializar até as fronteiras do infinito e cuja dose ele pode diminuir tanto que se tornam apenas ligeiramente mais fortes do que a doença natural semelhante que com eles é tratada, de modo que nesse incomparável método de cura não há necessidade de qualquer ataque ao organismo, mesmo quando se trata da erradicação de uma antiga doença pertinaz, realizando-se a cura como que por uma suave e imperceptível - muitas vezes, porém, rápida - transição do padecimento natural e aflitivo ao estado de saúde desejado e duradouro”. (*Organon*, § 51)

Na “Introdução” do *Organon*, ao criticar o método terapêutico empregado pela medicina de sua época, que se baseava na aplicação de sudoríferos, vomitivos, laxativos, sangrias, etc., no intuito de eliminar as impurezas e os excessos do organismo, Hahnemann também exemplifica inúmeras *curas homeopáticas acidentais*, do mesmo modo que o fez no *Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar os poderes curativos das drogas*.

Dando continuidade aos seus ensinamentos, Hahnemann discorre sobre o **método enantiopático (antipático, paliativo) de tratamento**, descrito, primordialmente, por Hipócrates e introduzido na prática médica por Galeno, baseado no **princípio dos contrários** (*contraria contrariis*). Hahnemann enfatiza que no tratamento de doenças crônicas esse método *é fundamentalmente inútil e nocivo*. Este método terapêutico é a base do tratamento alopático atual:

“Com este método **paliativo (antipático, enantiopático)** introduzido há 17 séculos, de acordo com os ensinamentos de *Galeno, contraria contrariis*, os médicos podiam até agora esperar ganhar confiança do doente, iludindo-o com uma melhora quase instantânea. Contudo, veremos a seguir como este tipo de tratamento em doenças de evolução não muito rápida é fundamentalmente inútil e nocivo. Sem dúvida, ele é o único tipo de tratamento dos alopatas que tem alguma relação evidente com uma parte dos sintomas da doença natural - mas, que tipo de relação! Em verdade, é somente uma relação oposta que, se não se quiser enganar o doente crônico e dele zombar, deveria ser cuidadosamente evitada.” (*Organon*, § 56)

Similitude na Homeopatia

Exemplifica tipos de tratamentos antipáticos, realizados com o intuito de anular rapidamente os sintomas incômodos da doença através de medicamentos que apresentam a capacidade de produzir, em seu efeito primário direto, “o contrário do sintoma mórbido que se pretende atenuar”:

“Para proceder ao método antipático, tal médico comum dá para um único sintoma incômodo da doença, entre os muitos que ele deixou de observar, um medicamento conhecido por produzir exatamente o contrário do sintoma mórbido que se pretende atenuar, do qual, pois, ele pode esperar o alívio mais rápido (paliativo), de acordo com a regra que lhe foi prescrita há mais de 15 séculos pela antiquíssima escola de medicina (*contraria contrariis*). Dá grandes doses de ópio para qualquer tipo de dor, porque este medicamento entorpece rapidamente a sensibilidade, administrando também o mesmo medicamento para as diarreias, porque detém rapidamente o movimento peristáltico do tubo intestinal, tornando-o insensível em pouco tempo; também para a insônia, porque o ópio logo produz um sono profundo e letárgico; dá purgativos quando o doente sofre há muito tempo de constipação e de prisão de ventre; manda mergulhar as mãos queimadas em água fria, o que parece fazer desaparecer a dor da queimadura instantaneamente e como que por encanto, graças à sua baixa temperatura; coloca o doente que se queixa de tremores de frio e deficiência de calor vital em banhos quentes que, no entanto, só momentaneamente o aquecem e manda o paciente com debilidade prolongada beber vinho, com o qual consegue reanimá-lo e aliviá-lo momentaneamente, assim empregando também outros meios terapêuticos antipáticos; porém, além destes, dispõe de um número muito reduzido, pois a arte medicamentosa comum só conhece parte da ação peculiar (primária) de poucos medicamentos”. (*Organon*, § 57)

Dizendo que com este tipo de terapêutica trata-se “de um **único sintoma de maneira unilateral**, portanto, de uma e pequena parte do todo, da qual não se pode, evidentemente, esperar o alívio de toda a doença”, acrescenta o fato de que após uma melhora inicial do sintoma, observa-se, frequentemente, uma agravação da doença original. A título de ilustração, preparando o leitor para a próxima parte desta obra, em que abordaremos a “Similitude na Farmacologia Moderna”, esta agravação secundária da doença é o que comumente chamamos de “**efeito rebote das drogas**” ou “**reação paradoxal do organismo**”:

“Se ao julgar esta maneira de empregar os medicamentos eu omitisse o fato de que se procede **de modo errôneo e somente sintomático**, isto é, que não se trata senão de um **único sintoma de maneira unilateral**, portanto, de uma e pequena parte do todo, da qual não se pode, evidentemente, esperar o alívio de toda a doença, única coisa que pode desejar o paciente, - deve-se, então, por outro lado, interrogar a experiência se em um único caso particular de afecção crônica ou persistente em que se empregaram tais medicamentos antipáticos, depois de uma melhora passageira, não sobreveio uma agravação, não somente do sintoma, tão aliviado de início, mas de toda a doença. E todo observador atento concordará que, após esse ligeiro alívio antipático (de curta duração) seguir-se-á, **sempre e sem exceção**, uma agravação, embora o médico comum explique de outro modo ao paciente esta subsequente agravação, atribuindo-a à nocividade da doença original, que só agora se manifesta, ou à formação de uma nova doença”. (*Organon*, § 58)

Por inúmeras observações de sua experiência clínica, Hahnemann exemplifica a **piora ou recaída dos sintomas inicialmente melhorados pelo tratamento enantiopático (antipático, contrário ou antagônico)**. Neste parágrafo, começa a explicar o “fenômeno

rebote” da concepção farmacológica moderna através do **efeito primário das drogas** e do **efeito secundário do organismo (reação vital)**:

“Jamais, no mundo, os sintomas importantes de uma doença persistente foram tratados com tais paliativos de ação oposta, sem que, ao fim de poucas horas, o estado contrário, a recaída, e mesmo uma evidente agravação do mal ocorressem. Para uma tendência persistente à sonolência diurna, prescrevia-se café, cujo efeito primário é a excitação; quando, porém, seu efeito terminava, a sonolência diurna aumentava. Para o frequente despertar noturno, dava-se ópio - sem levar em conta os demais sintomas da doença - que, em virtude de sua ação primária, produzia um sono anestésico e entorpecedor; porém, nas noites subsequentes, a insônia se tornava ainda mais forte. Sem considerar os outros sinais mórbidos, prescrevia-se justamente o ópio, cujo efeito primário é a prisão de ventre, mas que, após breve melhora da diarreia, só servia para torná-la ainda mais grave. As dores violentas e frequentes de toda espécie que podiam ser suprimidas apenas por pouco tempo com o ópio entorpecedor, voltavam, então, agravadas, muitas vezes de modo insuportável ou sobrevinha outra afecção bem mais séria. Contra a antiga tosse noturna, o médico comum não conhece nada melhor do que o ópio, cujo efeito primário é suprimir toda irritação, que talvez ceda na primeira noite, mas que só se agrava mais nas noites subsequentes, sobrevindo febre e suores noturnos, no caso de insistir-se em suprimi-la mediante doses cada vez maiores deste paliativo. Procurou-se vencer a debilidade da bexiga com sua consequente retenção de urina com a tintura de cantárida, que irrita as vias urinárias pela sua ação antipática contrária, pela qual se efetuou, certamente, a princípio, a eliminação da urina; a seguir, porém, a bexiga se tornou mais insensível e menos contrátil, prestes a ficar paralisada. Com grandes doses de medicamentos purgativos e sais laxativos, que estimulam os intestinos a constantes evacuações, tentou-se curar uma tendência crônica à constipação, mas seus efeitos secundários tornaram os intestinos ainda mais constipados. O médico comum pretende suprimir a debilidade crônica ministrando vinho, que, no entanto, somente possui ação estimulante em seu efeito primário, caindo, então, muito mais as forças do paciente durante sua ação secundária. Através de substâncias amargas e condimentos quentes, ele pretende fortalecer e aquecer o estômago cronicamente fraco e frio, mas a ação secundária destes paliativos, estimulantes apenas em seu efeito primário, serve somente para tornar o estômago ainda mais inativo. A prolongada deficiência de calor vital e a sensação de frio deveriam ceder à prescrição de banhos mornos, mas os pacientes, a seguir, se tornam mais fracos e sentem mais frio. Partes do corpo muito queimadas, na verdade, encontram alívio imediato com aplicação de água fria; porém, a dor da queimadura aumenta incredivelmente a seguir e a inflamação atinge um grau ainda mais elevado. Mediante medicamentos provocadores de espirros e que causam a secreção das mucosas, pretende-se curar a coriza crônica acompanhada de entupimento das fossas nasais, não reparando, porém, que mediante tais medicamentos antagônicos ela continua se agravando (no efeito secundário) e o nariz fica mais obstruído. Por meio das forças elétricas e do galvanismo, grandes estimulantes da atividade muscular em sua ação primária, membros cronicamente fracos e quase paralisados foram rapidamente ativados; a consequência, porém (a ação secundária), foi o completo amortecimento de toda a excitabilidade muscular e total paralisia. Com sangrias, pretendeu-se remover o afluxo congestivo de sangue à cabeça e outras partes do corpo, como por exemplo durante as palpitações, mas sempre se seguiam congestões ainda mais graves nestes órgãos, palpitações mais fortes e mais frequentes, etc. Para tratar o torpor paralisante físico e mental, a par da perda de consciência que predominam em muitos tipos de tifo, a arte medicamentosa comum não conhece nada melhor do que grandes doses de valeriana, por ser ela um dos medicamentos mais poderosos como reanimador e estimulante da faculdade motora; sua ignorância, contudo, impede de saber que esta é apenas uma ação primária e que o organismo, após a mesma, na

Similitude na Homeopatia

ação secundária (antagônica), certamente cai em torpor e imobilidade ainda maiores, isto é, paralisção física e mental (mesmo morte); eles não enxergaram que foram justamente os doentes aos quais foi dada alta quantidade de valeriana, cuja ação é antipática, aqueles que mais seguramente vieram a morrer. O médico da antiga escola se vangloria de poder reduzir por diversas horas a velocidade do pulso fraco e acelerado, em pacientes caquéticos, já com a primeira dose de *Digitalis purpurea*, redutora da pulsação no seu **efeito primário**; contudo, sua velocidade logo retorna duplicada; então, repetidas e mais fortes, as doses fazem cada vez menos efeito, terminando por não mais poder diminuir a velocidade do pulso, que várias vezes se torna impossível de calcular na **ação secundária**. O sono, apetite e força diminuem, e a morte breve é inevitável, quando não sobrevém a loucura. Em uma palavra, a falsa teoria não se convence, mas a experiência nos ensina, de maneira assustadora, quantas vezes se agrava uma doença ou se produz algo ainda pior pela ação secundária de tais medicamentos antagônicos (antipáticos)”. (*Organon*, § 59)

Alertando para a necessidade do uso de doses cada vez maiores para aliviar o sintoma temporariamente, quando empregamos o método antipático, chegando a causar doenças medicamentosas e intoxicações, Hahnemann prevê a ocorrência da **“tolerância medicamentosa”**, frequentemente relatada pela farmacologia clássica:

“Se, como é muito natural prever, resultados desagradáveis sobrevêm de tal emprego antipático dos medicamentos, o médico comum imagina, então, que a cada piora da doença é suficiente uma dose mais forte do medicamento, com o que, do mesmo modo, há um alívio apenas passageiro e, quando quantidades cada vez maiores do paliativo se fazem necessárias, segue-se um outro mal maior ou, muitas vezes, a incurabilidade, o perigo para a vida e a morte; **nunca, porém, a cura** de um mal há algum tempo ou há muito tempo existente”. (*Organon*, § 60)

Enfatizando estar no método homeopático “o verdadeiro e sólido método de cura”, ressalta a **importância da observação e da reflexão sobre os “tristes resultados do emprego de medicamentos antagônicos”**, para que possamos comprovar o princípio da similitude. Nesse raciocínio, Hahnemann utiliza o silogismo hipotético aristotélico ou lógica dedutiva *modus tollens* (“prova indireta” ou “modo que afirma pela negação” ou “hipótese nula”) para validar a hipótese do tratamento homeopático (*similia similibus curentur*), negando a eficácia do tratamento oposto (*contraria contrariis curentur*) para as doenças crônicas:

“Se os médicos tivessem sido capazes de refletir sobre estes tristes resultados do emprego de medicamentos antagônicos, teriam, então, há muito tempo, descoberto a grande verdade: que é justamente, no oposto de tal tratamento antipático dos sintomas da doença que deve ser encontrado o verdadeiro e sólido método de cura. Eles teriam percebido que, assim como uma ação medicamentosa antagônica (medicamento empregado de modo antipático) tem alívio apenas temporário, agravando-se sempre após sua ação, o procedimento oposto, **o emprego homeopático dos medicamentos**, de acordo com a semelhança dos sintomas, deveria, necessariamente, realizar uma cura duradoura e perfeita se, neste processo, o oposto de suas grandes doses, as doses mais diminutas fossem empregadas. Mas, apesar disso, nem pelo fato de que qualquer médico jamais realizou cura duradoura de males antigos, a não ser que se encontrasse em sua prescrição, por acaso, como principal agente, um medicamento homeopático; nem, ainda, pelo fato de que toda cura rápida e perfeita que a natureza já realizou, foi feita sempre apenas pela superveniência sobre a doença primitiva de uma doença **semelhante**, chegaram eles, depois de tantos séculos, a esta única verdade que conduz à cura”. (*Organon*, § 61)

Segundo essa indicação de Hahnemann, estudaremos na segunda parte desta obra os efeitos dos fármacos modernos empregados segundo o método enantiopático, a fim de fundamentarmos o princípio da similitude segundo a racionalidade médico-científica atual.

Estando comprovado, pelos exemplos relatados, o princípio de cura através da semelhança, Hahnemann passa a tecer comentários sobre o **mecanismo de ação do princípio terapêutico pela similitude** segundo sua **concepção filosófica vitalista**. Como breve ilustração, entendamos a *força vital hahnemanniana* como um *princípio imaterial*, que forma uma unidade indivisível com o corpo físico, permeando-o inteiramente e sendo incapaz de qualquer ato de inteligência ou de reflexão, **agindo de forma instintiva, reflexa e automática no sentido de promover a homeostase orgânica**, semelhantemente a *vis medicatrix naturae* hipocrática.^{10,11,12} Manifesta-se através do conjunto de todos os sistemas fisiológicos orgânicos que atuam na manutenção das condições vitais e da saúde do indivíduo, como, por exemplo, o sistema psico-neuro-imuno-endócrino-metabólico. Na obra *Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica*,¹³ discorreremos mais detalhadamente sobre esse assunto, quando abordarmos o paralelismo entre a fisiologia moderna, o princípio da similitude e a força vital hahnemanniana.

Partindo do princípio que “todo medicamento afeta, em maior ou menor escala, a força vital”, alterando o estado de saúde humano, Hahnemann atribui ao efeito direto do medicamento no organismo o que ele chama de **ação primária**. A este efeito, “nossa força vital se esforça para opor sua própria energia”, de uma forma conservativa, automática e instintiva, denominada **ação secundária ou reação vital**:

“Toda força que atua sobre a vida, todo medicamento afeta, em maior ou menor escala, a força vital, causando certa alteração no estado de saúde do Homem por um período de tempo maior ou menor. A isto se chama **ação primária**. [...] A esta ação, nossa força vital se esforça para opor sua própria energia. Tal ação oposta faz parte de nossa força de conservação, constituindo uma atividade automática da mesma, chamada **ação secundária ou reação**”. (*Organon*, § 63)

“Durante a ação primária dos agentes mórbidos artificiais (medicamentos) sobre nosso organismo sadio, nossa força vital (como se conclui dos exemplos seguintes), parece conduzir-se de maneira meramente suscetível (receptiva, por assim dizer, passiva) e então, como que obrigada, parece permitir às sensações do poder artificial exterior que atue sobre ela e que modifique seu estado de saúde; mas, então, é como se recobrasse o ânimo e ante este efeito (**ação primária**) recebido: a) parece produzir um estado exatamente oposto

¹⁰ Teixeira MZ. Concepção vitalista de Samuel Hahnemann. São Paulo: Robe Editorial, 1996. Disponível em: https://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=2

¹¹ Teixeira MZ. A concepção vitalista de Samuel Hahnemann [The vitalistic conception of Samuel Hahnemann]. *Rev Homeopatia (São Paulo)*. 1996; 61(3-4): 39-44. Disponível em: [ResearchGate](https://www.researchgate.net/publication/311111111)

¹² Teixeira MZ. A natureza imaterial do homem: estudo comparativo do vitalismo homeopático com as principais concepções médicas e filosóficas. São Paulo: Editorial Petrus, 2000. Disponível em: https://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=4

¹³ Teixeira MZ. *Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica*. São Paulo: Editorial Petrus, 1998. Disponível em: https://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=3

Similitude na Homeopatia

(ação secundária, reação), no caso de tal estado existir, no mesmo grau em que o efeito (ação primária) do agente morbífico artificial ou potência medicamentosa atuou sobre ela e proporcional à sua energia - ou, b) se não houver na natureza um estado que seja exatamente o oposto da ação primária, ela parece esforçar-se em fazer valer seu poder superior, extinguindo a alteração nela causada pelo agente exterior (através do medicamento), restabelecendo seu estado normal (ação secundária, ação curativa)”. (Organon, § 64)

“Exemplos de a) estão à vista de todos. Uma mão que é banhada em água quente, a princípio fica muito mais quente do que a outra não banhada (ação primária); porém, após ser retirada da água quente e estar completamente enxuta novamente, torna-se fria depois de algum tempo e, finalmente, muito mais fria do que a outra (ação secundária). Depois de aquecida por um intenso exercício físico (ação primária), a pessoa é atingida por frio e tremores (ação secundária). Para quem ontem se aqueceu com bastante vinho (ação primária), hoje qualquer ventinho é muito frio (ação oposta do organismo, secundária). Um braço mergulhado por tempo muito longo em água muito fria é, a princípio, muito mais pálido e frio (ação primária) do que o outro; porém, fora da água e enxuto, torna-se, a seguir, não apenas mais quente do que o outro, mas também vermelho, quente e inflamado (ação secundária, reação da força vital). À ingestão de café forte, segue-se uma superexcitação (ação primária); porém, um grande relaxamento e sonolência (reação, ação secundária) permanecem por algum tempo se não continuarem a ser suprimidos através de mais café (paliativo, de curta duração). Após o sono profundo e entorpecedor produzido pelo ópio (ação primária), a noite seguinte será tanto mais insone (reação, ação secundária). Depois da constipação produzida pelo ópio (ação primária), segue-se a diarreia (ação secundária) e, após purgativos que irritam os intestinos (ação primária), sobrevêm obstrução e constipação por vários dias (ação secundária). Assim, por toda parte, após a ação primária de uma potência capaz de, em grandes doses, transformar profundamente o estado de saúde do organismo sadio, é justamente o oposto que sempre ocorre (se, como se disse, tal fato realmente existe) na ação secundária, através de nossa força vital”. (Organon, § 65)

Esclarecendo algumas dúvidas que ainda possam restar sobre a explicação da aplicação terapêutica do princípio da similitude homeopática, citamos a passagem encontrada no “Prefácio ao quarto volume” da obra *Doenças Crônicas, sua natureza peculiar e sua cura homeopática*,¹⁴ intitulado “Conjeturas sobre o processo homeopático de cura”.

Nesta citação, Hahnemann deixa claro como a força vital, através do estímulo homeopático, consegue superar o distúrbio impregnado em sua essência. Funcionando como um *indicador do mal primitivo*, que se apropriou da unidade orgânico-vital, **o medicamento homeopático aumenta a imagem do inimigo morbífico, a fim de que possa ser notada, captada e apreendida pelo princípio vital**. Além da incapacidade de opor uma força maior ao distúrbio orgânico, nossa força vital instintiva como que se “acostuma” com a doença crônica com quem convive há anos (deixando de reconhecê-la como “doença”), incorporando-a a sua essência e não mobilizando esforços suficientes para neutralizá-la. Adicionando-se à doença natural uma doença artificial semelhante e um pouco mais forte (medicamento homeopático), promovemos uma *agravação do mal primitivo*, estimulando uma reação vital (ação ou efeito secundário) mais forte para combatê-la:

¹⁴ Hahnemann S. *Doenças crônicas: sua natureza peculiar e sua cura homeopática*. Traduzido da 2ª edição alemã (1835). São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos Benoit Mure, 1984.

Similitude na Homeopatia

“Conforme disse acima, nossa força vital *difícilmente* oferece uma oposição no máximo *igual* à do inimigo causador da doença e, no entanto, inimigo algum pode ser batido exceto por uma força superior. Apenas medicamentos homeopáticos podem conferir este poder superior à força vital enfraquecida. Por si, este princípio vital - constituindo-se apenas numa força vital orgânica destinada a preservar uma saúde não perturbada - opõe somente uma débil resistência ao inimigo mórbido invasor; na medida em que a doença cresce e aumenta, ela opõe uma resistência maior, mas que, na melhor das hipóteses, é só uma resistência igual; no caso de pacientes enfraquecidos, nem mesmo é igual, é mais fraca. Esta força, para que não provoque danos a si própria, não é capaz, nem criada e nem destinada à resistência maior (*overpowering*). Mas se nós médicos, formos capazes de mostrar e de opor a esta força vital instintiva seu inimigo morbífico aumentado, por assim dizer, pela ação dos medicamentos homeopáticos - mesmo que devam ser aumentados a cada vez somente um pouco - se, desta maneira, a imagem do inimigo morbífico for aumentada para a apreensão pelo princípio vital, através dos medicamentos homeopáticos, os quais simulam de forma ilusória a doença original, aos poucos obrigamos e compelimos esta força vital instintiva a aumentar gradualmente suas energias, cada vez mais, e, finalmente, a alcançar um tal nível que se torne bem mais poderosa do que a doença original. A consequência disto é a força vital tornar-se novamente soberana em seus domínios, poder novamente ter nas mãos e dirigir as rédeas da saúde (sanitary progress), ao passo que o aumento aparente da doença causada pelos medicamentos homeopáticos desaparece por si, assim que nós cessarmos de utilizar tais remédios, ao vermos preponderar a força vital restabelecida, i.é., a saúde recuperada”. (*Doenças crônicas*, p. 29)

Derivando essas observações para a **experimentação no homem são com doses mínimas homeopáticas**, Hahnemann diz que “não se faz sentir no corpo sadio uma evidente ação secundária antagônica dos agentes perturbadores”, explicando que a reação vital só é desencadeada pelo organismo “na medida em que ela seja necessária ao restabelecimento do estado normal” (*Organon*, § 66). Frisa esse aspecto para diferenciar os efeitos primários das substâncias experimentadas e catalogadas na **Matéria Médica Homeopática** (utilizados pelos homeopatas na busca do medicamento semelhante aos distúrbios do seu paciente) dos efeitos secundários desencadeados pelo organismo, fruto da resposta de neutralização da força vital, que não devem surgir caso a experimentação seja feita com doses infinitesimais e em indivíduos sadios.

Através do modelo anteriormente proposto, explica o que ocorre no **método antipático de tratamento (paliativo)**, enfocando os efeitos primário e secundário. Pelo método contrário de tratamento, após a cessação do efeito primário do medicamento, que foi dirigido à palição do sintoma incomodativo, ocorrerá uma reação secundária do organismo a esse estímulo, que se assemelhará à agravação do sintoma inicial: **o sintoma da doença, após ter cessado o efeito do paliativo, piora tanto mais quanto mais forte tenha sido sua dose**. Na farmacologia clínica, este fenômeno é comprovado numa infinidade de fármacos utilizados segundo o método enantiopático, sendo denominado “**fenômeno rebote**”, como veremos na segunda parte desta obra:

“No método antipático de tratamento (paliativo), contudo, ocorre justamente o contrário. O sintoma medicamentoso (p. ex., a insensibilidade e o entorpecimento produzidos na ação primária do ópio contra dores agudas), que o médico opõe ao sintoma mórbido, não lhe é, na verdade, estranho, nem totalmente alopático, existindo, seguramente, uma relação evidente entre o sintoma medicamentoso e o mórbido, mas uma relação em sentido **inverso**,

Similitude na Homeopatia

em que se pretende obter a eliminação do sintoma mórbido através de um sintoma medicamentoso **contrário**, o que, entretanto, é impossível. Sem dúvida, o medicamento antipático escolhido atinge também o mesmo ponto afetado no organismo, de modo tão seguro quanto o medicamento causador dos sintomas semelhantes, escolhido homeopaticamente; o primeiro, porém, como um oposto, esconde o sintoma mórbido oposto apenas ligeiramente e o torna imperceptível ao nosso princípio vital apenas por um curto período de tempo, de modo que, no primeiro momento da ação do paliativo contrário, a força vital nada sente de desagradável em nenhum dos dois (nem no sintoma da doença, nem no sintoma oposto do medicamento), visto que ambos parecem ao princípio vital ter se removido mutuamente e como que se neutralizado dinamicamente (por exemplo, a força entorpecedora do ópio neutraliza a dor). A força vital, nos primeiros minutos, sente-se como se estivesse sã e não sente nem o entorpecimento provocado pelo ópio, nem a dor da doença. Mas, uma vez que o sintoma medicamentoso oposto **não** pode (como no procedimento homeopático) ocupar o lugar do desarranjo mórbido do organismo (na sensação do princípio vital) na qualidade de doença **semelhante, mais forte** (artificial), **não** podendo, portanto, do mesmo modo que um medicamento homeopático, afetar a força vital com uma doença artificial muito semelhante, colocando-se, assim, no lugar da atual perturbação mórbida natural, o medicamento paliativo, então, como algo que, através da oposição, é **totalmente diferente** do distúrbio mórbido, tem que deixá-lo intacto; na verdade, ele o torna (como foi dito), a princípio, imperceptível à força vital por uma aparente neutralização dinâmica, que em breve se extingue espontaneamente, como toda doença medicamentosa, não somente deixando atrás de si a doença tal qual era anteriormente, como também obrigando (visto que, como todos os paliativos, deve ser dado em grandes doses a fim de obter-se um alívio aparente) a força vital a produzir uma condição oposta a esse medicamento paliativo, isto é, o contrário da ação medicamentosa, ou seja, um estado análogo, portanto, ao da perturbação mórbida natural existente e não destruída, que foi necessariamente reforçado e agravado por esse acréscimo produzido pela força vital (reação ao paliativo)*. **O sintoma da doença** (esta parte avulsa da doença), **após ter cessado o efeito do paliativo, piora tanto mais quanto mais forte tenha sido sua dose**. Portanto (para utilizar os mesmos exemplos), quanto maior for a dose de ópio administrada para aliviar a dor, mais esta aumenta em sua intensidade original, assim que o ópio tenha cessado seu efeito (*Esta proposição é tão clara e, no entanto, foi mal compreendida e contra ela se objetou ‘que o paliativo em sua ação secundária, que seria então semelhante à doença em curso, deveria ser capaz de curar exatamente tão bem quanto um medicamento homeopático o faria em sua ação primária’. Contudo, não se considerou que a ação secundária **nunca** é um produto do medicamento, mas **sempre** da ação contrária da força vital do organismo. Portanto, essa ação secundária, resultante da força vital pelo emprego de um paliativo, é um estado semelhante aos sintomas da doença que o paliativo não aliviou, e que a ação contrária da força vital sobre o paliativo, portanto, aumenta ainda mais)”. (*Organon*, § 69)

Resumindo o anteriormente descrito, Hahnemann apresenta o parágrafo 70, sintetizando e facilitando a compreensão dos assuntos até aqui abordados:

“Do que, até então, foi exposto, não se pode negar:

- que tudo o que o médico pode descobrir de caráter realmente mórbido em doenças e que deva ser curado, consiste apenas no estado do doente, de seus padecimentos e das alterações de sua saúde, perceptíveis aos sentidos; em uma palavra, na totalidade dos sintomas por meio dos quais a doença exige o medicamento adequado para seu alívio. Em contrapartida, cada causa interna a ela imputada, cada qualidade oculta ou matéria morbífica imaginária não passam de uma vã ilusão;

Similitude na Homeopatia

- que este desarranjo do estado de saúde que chamamos doença, somente pode ser convertido em saúde mediante outro desarranjo da força vital por meio de medicamentos, cujo único poder curativo, por conseguinte, só pode consistir na alteração do estado de saúde do Homem, isto é, no estímulo peculiar de sintomas mórbidos e que estes são identificados com a máxima pureza e nitidez quando são experimentados no organismo sadio;
- que, de acordo com todas as experiências, medicamentos capazes de produzir no indivíduo sadio um estado mórbido **diferente**, estranho à doença a ser curada (sintomas mórbidos dessemelhantes), nunca podem curar uma doença natural e dessemelhante em relação a eles (portanto, o tratamento alopático nunca o fará) e que, na própria natureza, jamais ocorre uma cura na qual uma doença existente possa ser eliminada, destruída e curada por uma segunda, dessemelhante, acrescentada à outra, por mais forte que seja a nova doença;
- que, além disso, segundo todas as experiências, através de medicamentos que têm a tendência de produzir no indivíduo sadio um estado mórbido artificial **oposto** para um só sintoma a ser curado, somente haverá um breve alívio passageiro, nunca, porém, a cura de um antigo padecimento, ocorrendo antes, sempre a posterior agravação e que, em uma palavra, este método antipático e somente paliativo, em doenças graves e de longa duração, é absolutamente inoportuno;
- que, finalmente, o terceiro tratamento e o único que ainda é possível (o **homeopático**), por meio do qual se emprega um medicamento em dose conveniente, capaz de produzir os sintomas mais semelhantes possíveis no indivíduo sadio **contra a totalidade dos sintomas**, é o único método benéfico, através do qual as doenças, na qualidade de meros estímulos dinâmicos de perturbação, mediante estímulo semelhante e mais forte do medicamento homeopático na sensação vital, são dominadas e extintas natural, completa e duradouramente, tendo que deixar de existir. A própria natureza, livre, também vai à frente com seus exemplos nos acontecimentos casuais, quando acrescenta a uma doença antiga uma nova e semelhante, por meio da qual a antiga é aniquilada e curada, rápida e permanentemente”. (*Organon*, § 70)

Experimentação patogenética homeopática^{15,16,17}

Na homeopatia, o conhecimento dos poderes medicinais das substâncias é adquirido através da **experimentação em indivíduos humanos**, compilando-se para a **Matéria Médica Homeopática** todos os sintomas despertados nos experimentadores suscetíveis (*ação primária direta*), utilizados pelo médico homeopata para escolher o medicamento ideal.

Após investigar a *totalidade dos sintomas*, que representa a *imagem da doença* e caracteriza individualmente cada caso, primeiro passo do *verdadeiro artista da cura*, o médico precisa conhecer, como segundo, passo o *poder patogenético dos medicamentos*, ou seja, o poder dos medicamentos em despertar determinados sintomas no ser humano, a fim de escolher, segundo o princípio da similitude, a substância que apresente os sintomas mais semelhantes ao quadro da doença:

“**O segundo ponto** da atividade de um verdadeiro artista da cura, concerne à aquisição **do conhecimento dos instrumentos destinados à cura das doenças naturais**, à averiguação do poder patogenético dos medicamentos, a fim de que, quando precisar curar, possa escolher um entre eles, cujas manifestações sintomáticas possam constituir uma doença artificial tão semelhante quanto possível à totalidade dos sintomas principais da doença natural a ser curada”. (*Organon*, § 105)

“Todos os efeitos patogenéticos de cada medicamento precisam ser conhecidos, isto é, todos os sintomas e alterações mórbidas da saúde que cada um deles é especialmente capaz de provocar no Homem sadio, devem ser primeiramente observados antes de se poder esperar encontrar e escolher, entre eles, o meio de cura homeopático adequado para a maioria das doenças naturais”. (*Organon*, § 106)

Discorrendo sobre a necessidade de se observar, de forma clara, o efeito dos medicamentos no homem sadio, fala que em *pessoas doentes*, os sintomas da doença misturar-se-ão aos efeitos primários dos medicamentos, dificultando a clara percepção destes. Enfatiza que a experimentação em *pessoas sadias* é o caminho mais seguro e natural, para se descobrir “os efeitos peculiares dos medicamentos”:

“Se, para averiguar isso, os medicamentos são ministrados unicamente a pessoas **doentes**, mesmo dados um a um, pouco ou nada quanto à precisão de seus verdadeiros efeitos será conhecido, pois as alterações peculiares que se esperam do medicamento, confundidas com os sintomas da doença, apenas raras vezes podem ser percebidas claramente”. (*Organon*, § 107)

“Não existe, pois, nenhum outro caminho pelo qual se possam verificar, fielmente, os efeitos peculiares dos medicamentos sobre o estado de saúde do Homem, não existe uma única providência mais segura, mais natural para este fim, do que administrar

¹⁵ Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998. Disponível em: https://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=3

¹⁶ Teixeira MZ. Protocolo de experimentação patogenética homeopática em humanos. Revista de Medicina (São Paulo) 2013; 92(4): 242-263. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/80006>

¹⁷ Teixeira MZ. Teixeira MZ. Protocolo de experimentação patogenética homeopática em humanos. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira, 2013, 64 p. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/hom-11710>

Similitude na Homeopatia

experimentalmente os diversos medicamentos em doses moderadas a pessoas **sadias**, a fim de descobrir quais são as alterações, sintomas e sinais da influência que cada um produz no estado de saúde físico e mental, isto é, quais são os elementos morbíficos que eles são capazes ou possuem tendência a produzir*, visto que, como foi mostrado, toda potência curativa dos medicamentos reside exclusivamente em seu poder de alterar o estado de saúde do Homem, o que se depreende da observação desse estado. [* Nem um único médico, que eu saiba, num período de 2500 anos, teve a idéia de realizar esta experimentação dos medicamentos nos seus puros e característicos efeitos, que perturbam o estado de saúde do Homem, a fim de conhecer o estado mórbido que cada medicamento é capaz de curar, a não ser o grande imortal *Albrecht von Haller*. Somente ele, antes de mim, embora não fosse um médico prático, viu a necessidade disso (...). Mas **ninguém, nem um único médico**, prestou atenção a esta sua inestimável advertência.]” (*Organon*, § 108)

Observando nítida analogia entre os registros de autores antigos, que relatavam os efeitos de drogas ingeridas por motivos diversos (intoxicações acidentais, tentativas de suicídio, tratamentos inadequados, etc.), com as suas próprias observações, Hahnemann reforça a validade da sua metodologia experimental e científica de estudo do poder curativo das substâncias. Atribuindo esse poder patogenético à categoria de **lei natural, definida e imutável**, amplia esta propriedade a todas as substâncias da Natureza e a todos os indivíduos sensíveis, sãos ou doentes:

“A concordância de minhas observações sobre os efeitos puros dos medicamentos com aquelas observações mais antigas - embora descritas sem referência ao fim terapêutico - e mesmo a concordância destes relatos com outros deste tipo de diversos autores, facilmente nos convence de que, nas alterações mórbidas que produzem no organismo humano, as substâncias medicamentosas agem **conforme leis naturais definidas e imutáveis**, em virtude das quais eles são capazes de produzir **sintomas mórbidos seguros e confiáveis, cada um de acordo com seu caráter peculiar**”. (*Organon*, § 111)

Do relatado anteriormente, surgem algumas dúvidas: Como padronizar o experimentador sadio? Indivíduos com alguma doença não podem participar das experimentações? Existem meios de separarmos os sintomas da doença do experimentador dos sintomas patogenéticos?

Importa salientarmos que Hahnemann, apesar de propagar teoricamente a **experimentação no homem são** como único método seguro e confiável de se observar os sintomas patogenéticos dos medicamentos, na prática, pelas inúmeras dificuldades inerentes à realização de uma experimentação perfeitamente controlada, utilizou-se também dos sintomas que surgiram nas **experimentações com pessoas doentes**, seja aproveitando os relatos de tratamentos inadequados do passado, seja pela sua própria observação em pacientes crônicos submetidos aos seus cuidados. Provavelmente, a observação relatada anteriormente no parágrafo 107, que frisa o perigo de se misturarem sintomas do paciente doente com os sintomas da droga experimentada, perdendo-se a precisão destes, foi devidamente considerada.

Em vista disto, **poderemos considerar os sintomas primários das drogas que surgiram no tratamento de pessoas doentes (efeitos colaterais ou adversos das drogas), desde que separemos os sintomas da doença prévia, evitando misturá-los com os sintomas**

patogenéticos do fármaco. Inúmeras situações semelhantes ocorrem nas **Matérias Médicas Homeopáticas**, conforme nos relata Richard Hughes na “Nota preliminar à secção de Matéria Médica” da tradução de *Doenças Crônicas*,¹⁸ e em “Fontes da Matéria Médica Homeopática” de sua obra *A manual of pharmacodynamics*:¹⁹

“I) Em 1821, Hahnemann viu-se forçado a deixar Leipzig e, estando com dificuldade em achar um lugar onde pudesse praticar livremente, foi-lhe oferecido um *asylum* (retiro) na pequena cidade interiorana de Coethen. Para aí se dirigiu e permaneceu até se mudar para Paris em 1835. Ele ali deixou de atender os casos de doenças agudas, exceto na família de seu protetor, o Duque reinante. Mas sua fama fez chegarem a ele, para consultas, doentes crônicos de todas as partes e os variados, inconstantes e obstinados estados mórbidos em que se debatem tantos homens e mulheres, prendem sua atenção imediata. O resultado foi a teoria das doenças crônicas, a qual (na sua redação final) será encontrada nestas páginas e delinea para muitas de suas formas, uma origem ‘psórica’. Para fazer frente aos múltiplos distúrbios ali vistos, pareceu-lhe que se precisava de um novo grupo de remédios. Em consequência, dos três volumes da primeira edição da obra publicada em 1828 (*Doenças Crônicas*), os dois últimos continham a patogenesia de quinze medicamentos, que nos parecem inexistentes até então na *Matéria Médica Pura* e nem constantes, em alguns casos, de nenhuma outra Matéria Médica. Esses medicamentos foram: *Ammonium carbonicum*, *Baryta carbonica*, *Calcarea carbonica*, *Graphites*, *Iodium*, *Lycopodium*, *Magnesia carbonica*, *Magnesia muriatica*, *Natrum carbonicum*, *Nitric acidum*, *Petroleum*, *Phosphorus*, *Sepia*, *Silicea*, *Zincum*. As patogenesias dos medicamentos acima (admito que o sejam por analogia com as correspondentes listas dos sintomas da ‘Matéria Médica Pura’; mas não são reconhecidos como tais), aparecem sem uma só palavra de explicação quanto ao modo pelo qual os sintomas foram obtidos e sem a citação (como no trabalho anterior) de colegas experimentadores. A ausência de qualquer cooperação por parte de outros, pode ainda ser deduzida do que se conta no primeiro anúncio da obra. Após seis anos de solidão em Coethen, Hahnemann ‘convocou para lá seus dois mais velhos e estimados discípulos, Drs. Stapf e Gross, lhes comunicando sua teoria da origem das doenças crônicas e sua descoberta de uma série completamente nova de medicamentos para a cura das mesmas’. Assim escreve o Dr. Dudgeon. Isso foi em 1827. O fato de primeiro revelar esses novos medicamentos e no ano seguinte publicar copiosas listas de seus efeitos patogenéticos, confirma a dedução a ser tirada de sua posição e de seu silêncio quanto aos colegas experimentadores. Estava ele entre os setenta e oitenta anos de idade, e é muito pouco provável que nessa condição fizesse algo como experimentar em sua própria pessoa. Somos compelidos a concluir que ele obteve esses sintomas, principalmente, - se não inteiramente - dos pacientes de doenças crônicas que afluíam ao seu retiro para se valer do seu tratamento. As observações preliminares aos diversos medicamentos corroboram ainda mais este ponto de vista e lançam alguma luz sobre as doses com as quais foram obtidos os sintomas. [...] Uma nova característica se imprime assim aos sintomas arrolados sob os nomes dos vários medicamentos e continua com respeito aos contidos na segunda edição de ‘Doenças Crônicas’, publicada em 1935-9, a qual aqui se traduz. Além dos vinte e dois medicamentos da primeira edição, ela contém outros vinte e cinco, dos quais treze são novos e doze já haviam aparecido na ‘Matéria Médica Pura’. Os novos são: *Agaricus*, *Alumina*, *Ammonium muriaticum*, *Anacardium*, *Antimonium*, *Borax*, *Clematis*, *Cuprum*, *Euphorbium*, *Mezereum*, *Natrum*, *Platina*, *Sulphuric acidum*. Os velhos são: *Arsenicum*, *Aurum*, *Colocynthis*, *Digitalis*, *Dulcamara*, *Guajacum*, *Hepar sulphuris*, *Manganum*, *Muriatic acidum*,

¹⁸ Hahnemann S. *Doenças crônicas: sua natureza peculiar e sua cura homeopática*. Traduzido da 2ª edição alemã (1835). São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos Benoit Mure, 1984.

¹⁹ Hughes R. *A manual of pharmacodynamics*. New Delhi: B. Jain Publishers, 1980.

Similitude na Homeopatia

Phosphoric acidum, Sarsaparilla, Stannum. As patogenesias que já haviam sido publicadas (geralmente) têm grandes adições; para todas, Hahnemann agradece contribuições de colegas experimentadores e para muitas ele cita sintomas da literatura existente na época. O número total dessas últimas é 1742. Existem, é evidente, novas características nas patogenesias desta segunda edição; e há mais do que aparece superficialmente. Os acréscimos do próprio Hahnemann, na verdade, devem ser da mesma natureza que suas contribuições à primeira, isto é, devem ser efeitos colaterais das drogas, observados nos pacientes para os quais foram ministradas. [...] De todos estes materiais valeu-se Hahnemann na presente obra, que assim apresenta um todo complexo, formado de muitos elementos heterogêneos e precisando de análise para que possa ser corretamente avaliada e usada. [...]”. (*Doenças crônicas*, p. 13-17)

Analisemos agora o parágrafo 112 do *Organon*, que explica a teoria do *efeito rebote* (*withdrawal syndrome*) descrito na farmacologia clínica moderna, demonstrando o efeito secundário do organismo (reação da força vital para os homeopatas) em busca de sua homeostase.

Nessa citação, discorrendo sobre relatos de “medicamentos ingeridos em doses excessivas”, Hahnemann descreve que após a suspensão da droga, “ocorrem estados de natureza exatamente oposta aos que haviam surgido inicialmente”. Descreve estes “sintomas opostos da **ação primária**”, como uma “reação do princípio vital do organismo, portanto, **ação secundária**”. No entanto, diz que “raramente ou quase nunca resta o menor vestígio em experiências feitas com doses moderadas em organismos sadios”, estando ausentes quando as doses são muito pequenas (medicamentos dinamizados).

Quando tratarmos dos relatos da experimentação de drogas pela farmacologia moderna, veremos que, frequentemente, com drogas das mais diversas categorias, **após a descontinuação ou suspensão do tratamento, observa-se uma intensificação dos sintomas da doença, os quais estavam sendo suprimidos pelo tratamento enantiopático (oposto, contrário)**. Este “efeito rebote” ou **reação da força vital (efeito secundário)**, corrobora a advertência de Hahnemann de que podemos piorar o quadro inicial da doença com o tratamento direcionado à simples palição do sintoma incomodativo. Quantos médicos não observam isto na sua prática clínica diária?

“Nas descrições mais antigas dos efeitos muitas vezes perigosos dos medicamentos ingeridos em doses excessivas, notam-se também certos estados que surgem não no início, mas no fim destes tristes acontecimentos, que eram de natureza exatamente oposta aos que haviam surgido inicialmente. São estes, sintomas opostos da **ação primária** ou ação própria dos medicamentos sobre a força vital, a reação do princípio vital do organismo, portanto, **ação secundária**, da qual, contudo, raramente ou quase nunca resta o menor vestígio em experiências feitas com doses moderadas em organismos sadios; quando, porém, as doses são pequenas, nunca resta absolutamente nada. No processo homeopático de cura, o organismo vivo produz contra tais doses, tão somente a reação necessária para restabelecer o estado normal de saúde”. (*Organon*, § 112)

Através deste **efeito rebote**, ou seja, *dos sintomas da reação vital ou ação secundária do organismo no sentido de equilibrar o meio interno*, podemos inferir o efeito direto (*ação primária*) das drogas no organismo sensível, por serem estes *exatamente opostos* àqueles.

Similitude na Homeopatia

“VI. Como pode ser praticamente considerado um axioma, que os sintomas da ação secundária sejam o oposto exato daqueles da ação direta, é permitido a um *mestre da arte*, quando é imperfeito o conhecimento dos sintomas da ação direta, preencher imaginativamente as lacunas pela indução, ou seja, o oposto dos sintomas da ação secundária; contudo, esse resultado só pode ser considerado como uma adição às suas conclusões e não como base para as mesmas”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 41)

Conforme Hahnemann relata, com a exceção dos *medicamentos narcóticos*, todos os medicamentos provocam, quando administrados em “doses moderadas”, apenas o surgimento dos efeitos primários diretos, nada sendo relatado quanto aos efeitos secundários indiretos. O mesmo não ocorre quando se utilizam “doses excessivamente grandes”, tornando-se evidente a reação vital, ação secundária ou “**efeito rebote**”:

“Contudo, na atuação de doses homeopáticas mínimas, não se faz sentir no corpo sadio uma evidente ação secundária antagônica dos agentes perturbadores, o que é facilmente compreensível. Um pouco destes agentes produz, certamente, uma ação primária perceptível quando se está atento, mas o organismo vivo somente desencadeia uma reação (ação secundária) na medida em que ela seja necessária ao restabelecimento do estado normal”. (*Organon*, § 66)

“Os medicamentos narcóticos parecem ser a única exceção. Por removerem em sua **ação primária** algumas vezes a sensibilidade e a sensação, outras vezes a excitabilidade, mesmo com doses moderadas experimentais, costuma ser notado frequentemente nos organismos sadios um aumento de sensibilidade e uma maior excitabilidade na **ação secundária**”. (*Organon*, § 113)

“Com exceção dessas substâncias narcóticas, nos experimentos com doses moderadas de medicamentos no organismo sadio, somente os efeitos primários são percebidos, isto é, aqueles sintomas mediante os quais o medicamento altera o estado de saúde do Homem, produzindo nele um estado mórbido de menor ou maior duração”. (*Organon*, § 114)

“Quanto mais moderadas, até certo ponto, forem as doses de um determinado medicamento empregadas em certos experimentos - desde que se procure facilitar a observação mediante a escolha de uma pessoa amante da verdade, moderada em todos os sentidos, sensível e que preste a máxima atenção ao que se passa com ela - mais claramente surge os efeitos primários e somente dignos de serem conhecidos, sem nenhuma ação secundária ou reação do princípio vital. Em contrapartida, no emprego de doses excessivamente grandes, não ocorrem somente várias ações secundárias entre os sintomas, mas também os efeitos primários surgem tão precipitados e confusos, com tal intensidade, que nada pode ser observado com precisão, para não mencionar o perigo que isto representa, não podendo deixar indiferente aquele que tenha respeito por seus semelhantes e que veja o mais humilde indivíduo como seu irmão”. (*Organon*, § 137)

Adiantando-nos ao tema das **doses de medicamentos empregados**, seja nas experimentações sobre os indivíduos saudáveis, obtendo-se os sintomas primários das substâncias medicinais, ou então ao longo dos tratamentos homeopáticos segundo a lei da semelhança, lembremos que Hahnemann utilizou-se de todas as formas de prescrição: desde as doses ponderais, passando pelas diversas diluições e formas de dinamizações, chegando mesmo a utilizar a fricção na pele ou a simples olfação do medicamento homeopático dinamizado. Grande número dos sintomas das patogenesias citadas na

Similitude na Homeopatia

*Matéria Médica Pura (MMP)*²⁰ foram retirados de relatos de envenenamentos, intoxicações e eventos adversos de tratamentos alopáticos, demonstrando a superioridade do princípio da similitude sobre as doses mínimas empregadas posteriormente.

Continuando a descrever como as drogas afetam o organismo humano, Hahnemann analisa, a seguir, como as diversas substâncias experimentadas despertam seus sintomas nos experimentadores. De acordo com a suscetibilidade individual, alguns sintomas são produzidos com maior frequência, enquanto que outros se manifestam em poucos indivíduos idiossincrásicos. Define **idiossincrasia** como a capacidade que o indivíduo possui, mediante um determinado estímulo, de manifestar certas características, incomuns à maioria das pessoas, ou seja, a forma peculiar de reagir frente a um mesmo incitamento:

“Alguns sintomas são produzidos pelos medicamentos com maior frequência, isto é, em muitos organismos; alguns mais raramente ou em poucas pessoas e outros somente em pouquíssimos organismos sadios”. (*Organon*, § 116)

“Fazem parte destes últimos, as chamadas **idiossincrasias**, que são entendidas como constituições físicas particulares, as quais, embora sejam sadias sob outros aspectos, possuem uma tendência a desenvolver um estado mais ou menos mórbido mediante certas coisas que, em muitas outras pessoas não **parecem** produzir a mínima impressão ou mudança. Contudo, tal ausência de impressão em algumas pessoas é apenas aparente, visto que, para produzir essas alterações, assim como todas as demais alterações mórbidas no estado de saúde do Homem, são necessárias tanto a força inerente à substância agente quanto a disposição da “Dynamis” (princípio vital) em se deixar afetar; os processos mórbidos evidentes nas assim chamadas idiossincrasias não podem ser atribuídos somente a essas constituições peculiares, mas devem também ser imputados às coisas que os provocam, nas quais reside, do mesmo modo, o poder de causar impressões no organismo humano, embora somente um pequeno número de constituições sadias tenda a se deixar levar por elas a um estado mórbido tão evidente. O fato de que tais agentes, ao serem empregados como meios de cura, prestam efetiva ajuda a **todas** as pessoas doentes em seus sintomas mórbidos semelhantes àqueles produzidos por eles próprios (embora, aparentemente, somente nas pessoas chamadas idiossincrásicas), demonstra que tais potências causam essa impressão em todos os organismos”. (*Organon*, § 117)

De forma análoga, associa a cada substância a peculiaridade de despertar no organismo determinadas manifestações particulares, que diferem dos efeitos primários das demais drogas. Se por um lado existe a idiossincrasia individual para captar determinadas características do agente, por outro esse agente tem sua forma própria de afetar as personalidades humanas:

“Cada medicamento apresenta, no organismo humano, ações peculiares que nenhuma outra substância medicamentosa de espécie diferente é capaz de produzir exatamente da mesma maneira. (Isto também constatou o venerável *Albrecht von Haller*, pois ele disse: *latet immensa virium diversitas in iis ipsis plantis, quarum facies externas dudum novimus, animas quasi et quodcumque caelestius habent, nondum perspeximus.*)” (*Organon*, § 118)

“Tão certo quanto cada tipo de planta diferir uma da outra em sua forma externa, modo de vida e de crescimento, em seu sabor e odor, cada mineral e cada sal diferirem um do outro em suas propriedades externas e internas, físicas e químicas (que por si sós seriam suficientes para impedir qualquer confusão), é o fato de todos diferirem e divergirem entre

²⁰ Hahnemann S. *Materia Medica Pura*. New Delhi: B. Jain Publishers, 1994.

Similitude na Homeopatia

si em seus efeitos mórbidos e, conseqüentemente, nos terapêuticos. Cada uma destas substâncias atua de forma peculiar, diferente, não obstante definida, que impede qualquer confusão de umas com as outras, produzindo alterações na saúde e no bem-estar do Homem”. (*Organon*, § 119)

Devido a essa forma peculiar de cada substância afetar o organismo humano, Hahnemann sugere que seus poderes medicinais sejam estudados de forma minuciosa e precisa, segundo “experimentos puros e cuidadosos no organismo sadio”, a fim de podermos empregar para cada caso específico o medicamento certo para restabelecer a saúde:

“Portanto, os medicamentos dos quais dependem a vida e a morte, a saúde e a doença, devem ser distinguidos uns dos outros de maneira precisa, e por isto devem ser testados em seu poder e em seus verdadeiros efeitos por meio de experimentos puros e cuidadosos no organismo sadio, com a finalidade de conhecê-los perfeitamente e evitar qualquer erro em seu emprego terapêutico, pois somente a escolha acertada do medicamento pode restabelecer, de maneira rápida e duradoura, o maior dos bens da Terra: a saúde do corpo e da alma”. (*Organon*, § 120)

Caminhando em seu **protocolo de experimentação**, Hahnemann aborda a *forma de administrarmos as substâncias* ao experimentador. Alerta, inicialmente, para a necessidade de utilizarmos na experimentação substâncias totalmente conhecidas e que atestem o maior grau de *pureza, autenticidade e atividade*. Associa outra prerrogativa à autenticidade e à pureza das substâncias experimentadas, que é a característica de estarem *na forma simples e natural*. Conforme foi citado anteriormente, doses ponderais e massivas foram utilizadas por Hahnemann nas suas experimentações:

“Não se pode, nestes experimentos dos quais depende a exatidão de toda arte de curar e o bem-estar de todas as gerações futuras, não se pode, repito, empregar outro medicamento além daqueles que se conhecem perfeitamente e de cuja pureza, autenticidade e atividade estejamos completamente convencidos”. (*Organon*, § 122)

“Cada um desses medicamentos precisa ser tomado na forma perfeitamente simples e natural: as plantas nativas sob a forma de suco recém-extraído, misturado com um pouco de álcool para impedir sua deterioração; as substâncias vegetais estrangeiras, contudo, em forma de pó ou, enquanto ainda frescas, na forma de tintura alcoólica, diluída depois em algumas partes de água; sais e gomas, contudo, precisam ser dissolvidos em água, antes de serem ingeridos. Se a planta só puder ser obtida no estado seco e se seus poderes forem, por natureza, fracos, convém fazer para tal experimento, uma infusão que é obtida colocando-se a erva reduzida a pequenos pedaços em água fervente; deve ser ingerida ainda quente, logo após seu preparo, pois todos os sucos vegetais e todas as infusões aquosas de ervas sem o acréscimo de álcool entram rapidamente em fermentação e decomposição, perdendo, então, toda a sua força medicamentosa”. (*Organon*, § 123)

A exigência de se “empregar cada substância medicamentosa completamente só e perfeitamente pura”, sem misturá-la a outras, procede do fato de que se deseja observar os efeitos do medicamento de uma forma pura e autêntica. Infelizmente, esse alerta é negligenciado por inúmeros homeopatas, que administram aos seus pacientes misturas de medicamentos, **os quais foram experimentados e avaliados isoladamente quanto aos seus poderes patogênicos**, inexistindo qualquer referência quanto aos efeitos desses novos “medicamentos complexos” no ser humano, pois a **Matéria Médica Homeopática** (único guia que nos orienta quanto aos sintomas que cada substância pode causar no

Similitude na Homeopatia

homem são e, por conseguinte, curar no indivíduo doente) foi confeccionada através dos relatos das experimentações com substâncias únicas, isoladas, individuais. Hahnemann condena os meios complexos, quando diz para administrarmos medicamento único, enquanto desejamos observar os efeitos e a atuação do mesmo:

“Para este fim, é preciso empregar cada substância medicamentosa completamente só e perfeitamente pura, sem misturá-la com qualquer outra substância estranha ou tampouco ingerir alguma outra de natureza medicamentosa no mesmo dia nem nos subsequentes, enquanto se deseja observar os efeitos do medicamento”. (*Organon*, § 124)

A seguir, Hahnemann tece comentários a respeito do **experimentador ideal**, quanto aos hábitos alimentares, ao caráter e ao modo de vida. Frisa a importância da auto-observação e da capacidade de expressar claramente suas sensações e sentimentos, além da necessidade de possuir “um organismo sadio, dentro de seus padrões”. Quanto a auto-observação, Hahnemann orienta ao experimentador um exame minucioso das várias modalidades do sintoma manifesto: situações diversas em que ocorram agravações ou melhorias, horário de aparecimento, etc. Com isto, teremos *particularidades características de cada sintoma*, fator utilizado na individualização do medicamento estudado:

“Durante o período da experimentação, é preciso também ser estabelecida uma dieta estritamente moderada, tanto quanto possível sem condimentos, de teor puramente simples e nutritivo, de modo que os legumes verdes, as raízes (ervilhas verdes, feijões verdes, batatas cozidas e, eventualmente, cenouras são permitidos, por serem os menos medicamentosos dos medicamentos), todas as saladas e as hortaliças para sopa (que, mesmo quando preparadas com o maior cuidado, possuem alguma força medicamentosa perturbadora) devem ser evitadas. As bebidas devem ser as habituais e tão pouco estimulantes quanto possível (o experimentador não deve ter o hábito de beber vinho, aguardente, café ou chá, ou deve apresentar abstinência já há muito tempo do uso dessas bebidas nocivas, algumas das quais são estimulantes, enquanto que outras possuem efeito medicamentoso)”. (*Organon*, § 125)

“O experimentador escolhido para este fim necessita, **antes de tudo, ser uma pessoa fidedigna e conscienciosa**; durante o experimento deve evitar excessivos esforços físicos e mentais, principalmente desregramentos e paixões perturbadoras; nenhuma atividade urgente poderá desviá-lo da adequada observação; terá, de bom grado, que dirigir uma atenção cuidadosa sobre si mesmo, não podendo ser perturbado neste mister; portador de um organismo sadio, dentro de seus padrões, terá que possuir suficiente entendimento para ser capaz de expressar e descrever suas sensações em expressões claras”. (*Organon*, § 126)

“Sentindo esse ou aquele distúrbio, em virtude do medicamento, é útil e até necessário mobilizar-se em diversas condições e observar se o fenômeno se agrava, diminui, cessa ou retorna ao se voltar à posição primitiva, ao mover-se a parte afetada, ao caminhar pelo aposento ou ao ar livre, ao levantar-se ou ao deitar-se; ou se ele se altera ao comer, beber ou mediante outra circunstância; ou ao falar, tossir, espirrar ou mediante outra função do organismo, bem como observar a que horas do dia ou da noite, principalmente, ele costuma aparecer; isto fará com que se evidenciem particularidades características de cada sintoma”. (*Organon*, § 133)

Mais especificamente, referindo-se ao caráter e à moral do experimentador, que fundamentam a prerrogativa dele ser uma **pessoa fidedigna e conscienciosa**, reprova a utilização de experimentadores remunerados e pouco confiáveis, que poderão fornecer dados incertos ou falsos:

Similitude na Homeopatia

“Recentemente, tem-se dado a incumbência de experimentar medicamentos a pessoas desconhecidas, que moram longe e que são pagas pelo seu trabalho, registrando-se suas informações. Desse modo, a mais importante atividade, destinada a fundamentar a única e verdadeira arte de curar e que requer a maior certeza e integridade morais, infelizmente, parece tornar-se ambígua e incerta em seus resultados, perdendo todo seu valor. Os falsos dados colhidos, tomados pelos médicos homeopatas num certo momento como verdadeiros, só têm que, em seu emprego, resultar em prejuízos enormes para o doente”. (*Organon*, nota do § 143)

Refere, também, que os medicamentos devem ser experimentados em indivíduos sadios de ambos os sexos, em diversos experimentadores e em várias experimentações, para que conheçamos todos os seus efeitos, dizendo que “nem todos os sintomas peculiares de um medicamento se manifestam em uma única pessoa (sã) e nem todos ao mesmo tempo ou no mesmo experimento”. Por outro lado, um medicamento homeopaticamente escolhido pode produzir num único *indivíduo doente* todas as manifestações que lhe são próprias, curando-as, segundo “uma eterna e imutável lei da natureza, graças à qual o medicamento põe em atividade todos os seus efeitos em todo e qualquer indivíduo ao qual é administrado para tratar um estado mórbido de distúrbios semelhantes”:

“Os medicamentos devem, obrigatoriamente, ser experimentados tanto em pessoas do sexo masculino como em pessoas do sexo feminino, a fim de revelarem as alterações correspondentes à esfera sexual que produzem”. (*Organon*, § 127)

“Todas as forças externas, principalmente os medicamentos, possuem a propriedade de produzir no estado de saúde do organismo vivo um tipo especial de alteração; porém, nem todos os sintomas peculiares de um medicamento se manifestam em uma única pessoa e nem todos ao mesmo tempo ou no mesmo experimento, mas em algumas pessoas ocorrem alguns deles num determinado momento; outros, novamente, num segundo e terceiro experimento, sendo que, em outras pessoas, surge especialmente esse ou aquele sintoma, mas de tal modo que, provavelmente, alguns que se revelam na quarta, quinta, oitava, décima pessoa, etc., já haviam ocorrido na segunda, sexta, nona pessoa e assim por diante; além disso, podem não se repetir na mesma hora”. (*Organon*, § 134)

“A essência de todos os elementos da doença que um medicamento é capaz de produzir, somente pode aproximar-se do quadro completo, mediante numerosas observações feitas em vários organismos de pessoas de ambos os sexos, diversamente constituídos e adequados para este fim. É somente então que se pode estar seguro de que um medicamento foi inteiramente experimentado em relação aos estados mórbidos que pode produzir, isto é, em relação a seus poderes de alterar o estado de saúde do Homem, quando os experimentadores posteriores pouca coisa nova podem notar em sua ação e quase sempre somente percebem os mesmos sintomas já observados pelos outros”. (*Organon*, § 135)

“Embora, como já foi dito, um medicamento que é experimentado em pessoas sadias não possa manifestar em uma só todas as alterações que é capaz de produzir no estado de saúde, somente atuando desse modo em diversas e diferentes pessoas com variadas constituições físicas e psíquicas, existe, ainda assim, a tendência de produzir em todo Homem todos estes sintomas, segundo uma eterna e imutável lei da natureza, graças à qual o medicamento põe em atividade todos os seus efeitos - mesmo aqueles raramente produzidos por ele no organismo sadio - em todo e qualquer indivíduo ao qual é administrado para tratar um estado mórbido de distúrbios semelhantes; mesmo na dose mínima, ele, então, silenciosamente, provoca no doente, quando homeopaticamente escolhido, um estado artificial muito próximo à doença natural, o qual, de maneira rápida e duradoura (homeopática), o liberta e o cura de seu mal original”. (*Organon*, § 136)

Similitude na Homeopatia

Retornando ao tema das **doses de medicamentos** a serem administradas, a fim de possuírem efeito primário suficiente para sensibilizar e despertar sintomas no indivíduo sadio, Hahnemann considera o poder intrínseco da substância associado à suscetibilidade do experimentador: *substâncias fortes, chamadas heróicas*, devem ser administradas em doses fracas; pessoas de *constituição robusta* são menos suscetíveis de serem afetadas por doses mais fracas, quando comparadas a pessoas de *constituições frágeis, excitáveis e sensíveis*:

“Ao experimentar medicamentos com o intuito de verificar seus efeitos em organismos sadios, é preciso considerar que as substâncias fortes, chamadas heróicas, mesmo em doses pequenas, costumam provocar alterações até no estado de saúde de pessoas robustas. Para tais experimentos, os que possuem um poder mais moderado devem ser administrados em doses consideravelmente maiores; os mais fracos, contudo, podem simplesmente ser experimentados naquelas pessoas que, livres de doenças, sejam de constituição frágil, excitáveis e sensíveis”. (*Organon*, § 121)

Deste modelo experimental podemos retirar subsídios para a prática clínica: a quantidade de medicamento a ser administrada (dose) pode variar de acordo com a constituição individual, alertando-nos para as agravações que poderão surgir com a prescrição de doses fortes (grande quantidade, massa ou volume de medicamento) em indivíduos frágeis e sensíveis, e permitindo-nos aplicar doses mais fortes em indivíduos de constituição mais vigorosa. Como veremos a seguir, isso não pode ser tomado por regra, pois a suscetibilidade individual prepondera sobre a constituição.

Observando a limitação da força das substâncias em estado bruto (doses ponderais) em despertar no experimentador “toda a riqueza de seus poderes que estão nelas ocultos”, Hahnemann instituiu uma nova e revolucionária forma de preparo dos medicamentos homeopáticos através do **processo de dinamização** (*triturações e diluições sucessivas acrescidas de sucussões violentas*), adentrando-se no terreno da imponderabilidade, estudado atualmente pela Física Moderna: “através destas simples manipulações, a força que permanece oculta em seu estado bruto e como que adormecida, desenvolve-se e sua atividade desperta de maneira incrível”. Recomenda o uso da **30ª potência**, em doses repetidas diariamente, a fim de que consigamos despertar a idiosincrasia do experimentador à substância experimentada:

“As experimentações mais recentes ensinaram que quando as substâncias medicamentosas são ingeridas em estado bruto pelo experimentador, com o propósito de provar seus efeitos peculiares, não manifestam tanto toda a riqueza de seus poderes que estão nelas ocultos, como quando são ingeridas com o mesmo objetivo em altas diluições, potencializadas por trituração e sucussão adequadas; através destas simples manipulações, a força, que permanece oculta em seu estado bruto e como que adormecida, desenvolve-se, e sua atividade desperta de maneira incrível. Desse modo, investigam-se melhor, então, mesmo as forças medicamentosas das substâncias consideradas fracas, dando ao experimentador, diariamente e em jejum, de 4 a 6 glóbulos muito pequenos da 30ª **potência**, umedecidos em um pouco de água, ou dissolvidos ou misturados em uma quantidade menor ou maior de água, continuando-se, assim, por vários dias”. (*Organon*, § 128)

Similitude na Homeopatia

Caso a resposta inicial seja insatisfatória, surgindo apenas efeitos fracos, Hahnemann orienta para “aumentar a dose diária dos glóbulos, até que tais efeitos se tornem mais nítidos e mais fortes e as alterações do estado de saúde sejam mais sensíveis”, satisfazendo a grande variação existente nas respostas dos experimentadores de acordo à *suscetibilidade individual*:

“Se mediante tais doses surgirem apenas efeitos fracos, pode-se, então, aumentar a dose diária dos glóbulos, até que tais efeitos se tornem mais nítidos e mais fortes e as alterações do estado de saúde sejam mais sensíveis, pois poucas pessoas são afetadas por um medicamento com a mesma intensidade, havendo, ao contrário, imensa diversidade nesse sentido, de modo que, às vezes, uma pessoa aparentemente débil quase não é afetada por uma dose moderada de um medicamento considerado muito ativo, mas será fortemente afetada por muitos outros que, em contrapartida, são bem mais fracos. E, por outro lado, existem pessoas muito robustas que apresentam consideráveis sintomas mórbidos devido a um medicamento aparentemente suave e apenas sintomas mais leves devido a medicamentos mais fortes, etc. Ora, como não se pode saber isso com antecedência, é aconselhável, em cada caso, começar com uma pequena dose medicamentosa e, quando for conveniente e necessário, aumentar progressivamente a dose diária”. (*Organon*, § 129)

Ainda quanto ao tema das doses medicamentosas, administradas ao experimentador para suscitar sintomas, **Hahnemann diferencia o uso de uma dose inicial forte da utilização de doses repetidas mais fracas e crescentes.**

No primeiro caso, com “uma dose medicamentosa suficientemente forte, toma-se conhecimento da ordem de sucessão dos sintomas (ordem das ações primárias)”, permitindo ao experimentador que anote “com precisão a época em que cada um ocorreu, o que contribui muito para o conhecimento do caráter do medicamento”. Impondo certos limites à força desta *dose suficientemente forte*, diz que devemos moderá-la ao máximo, com o risco de exacerbarmos confusamente os sintomas decorrentes do efeito primário e despertarmos sintomas do efeito secundário (*reação do princípio vital*), caso administremos *doses excessivamente grandes*. O conselho anterior de se começar com dose (quantidade) pequena do medicamento, aumentando-a apenas nos casos em que se mostre insuficiente, vale aqui igualmente:

“Se logo no início, administrar-se, pela primeira vez, uma dose medicamentosa suficientemente forte, tem-se a vantagem de fazer com que o experimentador tome conhecimento da ordem de sucessão dos sintomas e possa anotar com precisão a época em que cada um ocorreu, o que contribui muito para o conhecimento do caráter do medicamento, pois, então, a ordem das ações primárias, bem como a das ações alternantes se manifestam de maneira mais inequívoca. Mesmo uma dose muito moderada, por vezes, é suficiente para o experimento, desde que o experimentador seja suficientemente sensível e preste a máxima atenção possível ao seu estado de saúde. A duração do efeito de um medicamento somente pode ser conhecida mediante a comparação de diversos experimentos”. (*Organon*, § 130)

“Quanto mais moderadas, até um certo ponto, forem as doses de um determinado medicamento empregadas em certos experimentos - desde que se procure facilitar a observação mediante a escolha de uma pessoa amante da verdade, moderada em todos os sentidos, sensível e que preste a máxima atenção ao que se passa com ela - mais claramente surgem os efeitos primários e somente aqueles dignos de serem conhecidos, e nenhuma ação secundária ou reação do princípio vital. Em contrapartida, no emprego de doses

Similitude na Homeopatia

excessivamente grandes, não ocorrem somente várias ações secundárias entre os sintomas, mas também os efeitos primários surgem tão precipitados e confusos e com tal intensidade, que nada pode ser observado com precisão, para não mencionar o perigo que isto representa e que não pode deixar indiferente aquele que tenha respeito por seus semelhantes, e que veja o mais humilde indivíduo como seu irmão”. (*Organon*, § 137)

No segundo caso, quando administramos *doses sempre crescentes*, o experimentador manifesta “os diversos estados mórbidos que este medicamento pode produzir de modo geral, mas não na sua ordem de sucessão”, podendo ocorrer também a eliminação de alguns sintomas e a manifestação de sintomas opostos, frutos da ação secundária. No entanto, quando queremos conhecer todos os sintomas de um medicamento desconhecido, mesmo os mais suaves, sem preocupar-nos com a “ordem de sucessão dos fenômenos e a duração do efeito medicamentoso, é preferível, então, dá-las durante diversos dias sucessivos, aumentando-se a dose diariamente”:

“Se, contudo, a fim de conhecer algo, é necessário dar o mesmo medicamento à mesma pessoa, em vários dias sucessivos e em doses sempre crescentes, toma-se conhecimento, então, dos diversos estados mórbidos que este medicamento pode produzir de modo geral, mas não sua ordem de sucessão; a dose subsequente age terapêuticamente, eliminando, muitas vezes, um ou outro sintoma, ou produz um estado oposto. Tais sintomas necessitam ser registrados entre parênteses, como ambíguos, até que posteriores experimentos, mais puros, mostrem se eles são uma reação do organismo e uma ação secundária ou uma ação alternante deste medicamento”. (*Organon*, § 131)

“Quando se quer, porém, averiguar apenas os sintomas em si, especialmente os de uma substância medicamentosa fraca, sem considerar a ordem de sucessão dos fenômenos e a duração do efeito do medicamento, é preferível, então, dá-las durante diversos dias sucessivos, aumentando-se a dose diariamente. Desse modo, a ação de um medicamento ainda desconhecido, mesmo o mais suave, revelar-se-á, principalmente, se experimentado em pessoas sensíveis”. (*Organon*, § 132)

Mesmo que características semelhantes já tenham surgido anteriormente no experimentador, de uma forma espontânea, “todos os distúrbios, fenômenos e mudanças no estado de saúde dos experimentadores durante o período de ação de um medicamento, derivam-se, unicamente, deste medicamento e devem ser considerados e registrados como pertencentes especialmente a ele”, pois isto fala do **poder inerente da droga despertar sintomas em indivíduos suscetíveis**. Por outro lado, *qualquer sintoma despertado pelo medicamento no experimentador é próprio do indivíduo*, pois do contrário não encontraria a predisposição para se manifestar:

“Todos os distúrbios, fenômenos e mudanças no estado de saúde dos experimentadores durante o período de ação de um medicamento (no caso de terem sido observadas as condições acima para um bom e puro experimento), se derivam unicamente deste medicamento e devem ser considerados e registrados como pertencentes especialmente a ele, como seus sintomas, mesmo que o experimentador houvesse observado em si próprio, **muito tempo antes**, a aparição espontânea de fenômenos semelhantes. A reaparição dos mesmos durante o experimento do medicamento, somente demonstra que tal indivíduo, em virtude de sua constituição particular, apresenta uma predisposição especial para ter os sintomas nele despertados. No presente caso, isto ocorre devido ao medicamento; enquanto o medicamento potente ingerido está dominando todo seu estado de saúde, os sintomas,

Similitude na Homeopatia

então, não se apresentam espontaneamente, mas são produzidos pelo mesmo”. (*Organon*, § 138)

Abordando a **forma protocolar como os sintomas devem ser coletados e registrados**, Hahnemann diz que, primeiramente, o experimentador “deve anotar claramente suas sensações, distúrbios, fenômenos e alterações no estado de saúde no momento em que eles se produzem”, mencionando em que dias apareceram e por quanto tempo permaneceram. O médico que dirige a experimentação deve examinar “o relato na presença do experimentador, quando ainda conserva tudo na memória”, para investigar os sintomas mais detalhadamente, assumindo grande responsabilidade neste trabalho:

“Quando o médico, para o experimento, não ingere ele próprio o medicamento, mas o administra a outra pessoa, esta deve anotar claramente suas sensações, distúrbios, fenômenos e alterações no estado de saúde no momento em que eles se produzem, mencionando quanto tempo depois da ingestão cada sintoma se manifesta e o período de sua duração, no caso de ser prolongado. O médico examina o relato na presença do experimentador, logo após o término do experimento ou, se o mesmo durar vários dias, ele o faz diariamente, a fim de interrogá-lo - quando ainda conserva tudo na memória recente - a respeito da natureza exata de cada uma destas ocorrências e a fim de anotar os pormenores mais precisos assim obtidos ou fazer as alterações, de acordo com seus relatos* (*Aquele que revela ao mundo médico tais experimentações, se torna responsável pela integridade do experimentador e de suas declarações, e com razão, pois é o bem-estar da humanidade sofredora que está em jogo)”. (*Organon*, § 139)

Quanto ao que deve ser anotado do relato do experimentador, de forma análoga à anamnese homeopática, Hahnemann ensina que devemos registrar “a narração espontânea da pessoa utilizada para o experimento; nada de conjecturas, suposições e o menor número possível de respostas sugeridas pelas perguntas”:

“Se a pessoa não sabe escrever, o médico necessita, então, perguntar diariamente acerca do que lhe ocorreu e como ocorreu. Contudo, o que vai anotar como diagnóstico tem que ser, principalmente, a narração espontânea da pessoa utilizada para o experimento; nada de conjecturas, suposições e o menor número possível de respostas sugeridas pelas perguntas; tudo com o cuidado que indiquei acima para a averiguação do diagnóstico e do quadro das doenças naturais”. (*Organon*, § 140)

Como sugeri anteriormente, ele **aconselha o médico a experimentar os medicamentos em si mesmo**, dizendo que, por razões óbvias, estas são as melhores experimentações, além de trazerem inúmeros benefícios ao mesmo como a comprovação pessoal do princípio da similitude, desenvolvimento do autoconhecimento e da auto-observação, fidedignidade dos sintomas coletados, fortalecimento da saúde, etc.:

“Porém, os melhores experimentos dos efeitos puros dos medicamentos simples, na alteração do estado de saúde humana e dos estados mórbidos e sintomas artificiais que eles podem produzir no indivíduo sadio, são aqueles que o próprio **médico** sadio, sem preconceitos, criterioso e sensível, realizar **em si mesmo**, com toda a prudência e cuidados que lhe foram aqui ensinados. Ele sabe, com toda a certeza, o que ele percebeu em si mesmo* [*Essas auto-experimentações feitas pelo médico, também possuem para ele vantagens inestimáveis. Em primeiro lugar, torna-se para ele um fato indiscutível, a grande verdade de que o efeito medicamentoso de todos os medicamentos, do qual depende seu poder curativo, reside nas alterações de saúde que sofreu em virtude dos medicamentos

Similitude na Homeopatia

experimentados e pelo próprio estado mórbido causado pelos mesmos medicamentos. Além disso, através dessas observações notáveis realizadas em si mesmo, ele se torna, de um lado, apto a compreender suas próprias sensações, seu modo de pensar, seu tipo de psiquismo (o fundamento de toda verdadeira sabedoria); por outro lado, e é o que não pode faltar a qualquer médico, ele aprende a ser um observador. Todas as observações que fazemos nos outros, não apresentam tanto interesse como aquelas que efetuamos em nós próprios. Aquele que observa os outros, deve sempre temer que o experimentador não diga o que exatamente sente ou que não descreva suas sensações nos termos mais apropriados. Sempre fica a dúvida se não foi enganado, pelo menos em parte. Esse obstáculo ao conhecimento da verdade, que jamais pode ser removido completamente em nossas pesquisas dos sintomas mórbidos artificiais, provocados em outras pessoas pela ingestão de medicamentos, desaparecem por completo nas auto-experimentações. Aquele que as realiza em si mesmo sabe, com certeza, o que sentiu e cada experimento é um novo estímulo à investigação das forças de outros medicamentos. Assim, torna-se cada vez mais hábil na arte de observar, arte de tão grande importância para o médico, quando ele continuamente observa a si mesmo, em quem pode confiar e que nunca o enganará. Isso ele o fará com tanto mais cuidado, ao observar que tais experimentos realizados em si mesmo lhe prometem um conhecimento do verdadeiro valor e importância dos instrumentos para a cura, que geralmente são escassos. Ele não deve imaginar que tais ligeiras indisposições causadas pela ingestão de medicamentos, com o fim de experimentá-los, podem ser de alguma forma prejudiciais à saúde. A experiência ensina, ao contrário, que o organismo do experimentador, mediante esses frequentes ataques à sua saúde, torna-se ainda mais apto a repelir todas as influências externas hostis à sua constituição física e todos os agentes morbíficos nocivos naturais e artificiais, tornando-se mais resistente a tudo o que é nocivo mediante esses experimentos moderados nele realizados com medicamentos. Sua saúde se torna mais inalterável, tornando-se mais robusta, como o demonstram todas as experiências.]”. (*Organon*, § 141)

Finalizando, fala-nos da confecção da “**verdadeira Matéria Médica** - uma coletânea, por si só, dos legítimos, puros e fidedignos modos de ação das substâncias medicamentosas simples”, após a experimentação metódica e cuidadosa de um grande número de substâncias simples em indivíduos sadios. Critica todo tipo de *conjectura, mera afirmação ou ficção* nas **Matérias Médicas**:

“Quando se tiver experimentado, desse modo, um número considerável de medicamentos simples em pessoas sadias, registrando-se cuidadosa e fielmente todos os elementos mórbidos e sintomas que eles próprios são capazes de produzir, na qualidade de potências morbíficas artificiais, somente então se terá uma **verdadeira Matéria Médica** - uma coletânea por si só dos legítimos, puros e fidedignos modos de ação das substâncias medicamentosas simples, um ‘Codex’ da natureza, em que, correspondendo a cada medicamento potente assim pesquisado, está registrada uma série considerável de mudanças peculiares da saúde e sintomas, tal como haviam sido revelados à atenção do observador, nos quais existe semelhança com os elementos mórbidos (homeopáticos) de várias doenças naturais a serem curadas por eles no futuro e que, em uma palavra, contêm estados mórbidos artificiais que proporcionam, por sua similitude com os estados naturais, os únicos, verdadeiros, homeopáticos, isto é, específicos meios de cura para um restabelecimento certo e duradouro”. (*Organon*, § 143)

“De tal *Matéria Médica* deve-se excluir totalmente tudo o que seja conjectura, mera afirmação ou ficção; tudo deve ser a pura linguagem da natureza, cuidadosa e seriamente interrogada”. (*Organon*, § 144)

Similitude na Homeopatia

“Sem dúvida, somente uma gama considerável de medicamentos conhecidos com precisão em seus puros efeitos na alteração do estado de saúde humano, nos dá condições de descobrir um meio de cura homeopático, um análogo adequado com poder morbífico artificial (curativo) para cada um dos infinitamente numerosos estados mórbidos existentes na natureza, para cada um dos males do mundo. Entretanto, mesmo agora, graças ao caráter verdadeiro dos sintomas e à abundância dos elementos mórbidos que cada uma das potentes substâncias medicamentosas demonstraram mediante sua ação no organismo sadio, restam poucos casos de doença para os quais não haja um meio de cura homeopático razoavelmente apropriado, entre aquelas que são experimentadas atualmente na sua ação pura, que, sem distúrbios significativos, restabeleça a saúde de uma maneira suave, segura e duradoura - **infinitamente** mais certa e mais segura do que em todas as terapias gerais e específicas da arte médica alopática vigente até agora, misturando medicamentos desconhecidos que apenas alteram e agravam as doenças crônicas, retardando, ao invés de curar, as doenças agudas, frequentemente até ocasionando perigo de vida”. (*Organon*, § 145)

Fundamentação Científica do Princípio da Similitude na Farmacologia Moderna

SIMILITUDE NA FARMACOLOGIA

Similitude na homeopatia

**Comparações conceituais entre homeopatia e
farmacologia**

**Fundamentação científica da similitude
na farmacologia**

Exemplos de similitude na farmacologia moderna

Similitude na homeopatia¹

Neste capítulo, tem-se como objetivo principal demonstrar a **universalidade do princípio da similitude homeopática** através da constatação dos efeitos primário e secundário das drogas enantiopáticas modernas, amplamente utilizadas pela medicina convencional.

Desde o delineamento inicial deste estudo, acreditávamos que a veracidade dos preceitos básicos da homeopatia deveria ser confirmada nas experimentações com qualquer tipo de fármaco, natural ou sintético, de origem vegetal, animal ou mineral, pelo fato da teoria hahnemanniana estar fundamentada na pura observação experimental. Conforme nos aprofundamos no estudo dos eventos adversos dos fármacos modernos, nós vimos corroborada a hipótese inicial.

Inicialmente, apesar de comentados anteriormente, importa ressaltar alguns aspectos básicos do modelo homeopático, a fim de relacionar os fundamentos da farmacologia experimental com as observações experimentais de Hahnemann. Estamos certos de que a sedimentação destes conceitos compensará o caráter repetitivo dos mesmos.

Método enantiopático de tratamento

Criticando o **método enantiopático de tratamento** (*contraria contrariis curentur*) das doenças crônicas, Hahnemann diz que “é o atalho enganoso na floresta escura que conduz ao pântano fatal”. Afirma que após uma calma inicial ilusória, a doença se aprofunda ainda mais. Isto se deve ao fato de que após a ação antagônica primária dos medicamentos paliativos, ocorre uma reação secundária do organismo que se assemelha à própria doença. Ao relatar sua experiência com o método enantiopático, frisa que o mesmo é insuficiente para remover e eliminar, definitivamente, sintomas opostos das doenças crônicas, ocorrendo que “após um curto e transitório alívio irrompem novamente com muito maior intensidade, agravando-se a olhos vistos”:

“Rogo a meus colegas que abandonem esse método (*contraria contrariis*) nas doenças crônicas e nas doenças agudas que assumem um caráter crônico; é o atalho enganoso na floresta escura que conduz ao pântano fatal. O empírico fútil imagina-o como a estrada já batida e se arvora com o deplorável poder de ministrar um descanso de algumas horas, despreocupado se, nesse intervalo de calma ilusória, a doença plantar suas raízes ainda mais fundo”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 40)²

“IV. Os remédios paliativos causam tanto mal nas doenças crônicas e as tornam ainda mais obstinadas, porque, provavelmente, após sua ação antagônica inicial, são seguidos por uma ação secundária que é semelhante à própria doença”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 41)

¹ Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998. Disponível em: https://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=3

² Hahnemann S. Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar os poderes curativos das drogas. *Rev Homeopatia*. 1994; 59 (3-4): 32-65.

Similitude na Farmacologia

“Porém, toda experiência pura e todo experimento exato nos convencem de que sintomas pertinazes de doenças são removidos e eliminados por sintomas **opostos** de medicamentos de maneira tão insignificante (no método **antipático, enantiopático** ou **paliativo**) que, pelo contrário, após um curto e transitório alívio, irrompem novamente com muito maior intensidade, agravando-se a olhos vistos”. (*Organon*, § 23)³

Exemplifica diversos tratamentos antipáticos, realizados com o intuito de anular rapidamente os sintomas incomodativos da doença por medicamentos que apresentam a capacidade de produzir, em seu efeito primário direto, “o contrário do sintoma mórbido que se pretende atenuar”:

“Para proceder ao método antipático, tal médico comum dá para um único sintoma incômodo da doença, entre os muitos que ele deixou de observar, um medicamento conhecido por produzir exatamente o contrário do sintoma mórbido que se pretende atenuar, do qual, pois, ele pode esperar o alívio mais rápido (paliativo), de acordo com a regra que lhe foi prescrita há mais de 15 séculos pela antiquíssima escola de medicina (*contraria contrariis*). Dá grandes doses de ópio para qualquer tipo de dor, porque este medicamento entorpece rapidamente a sensibilidade, administrando também o mesmo medicamento para as diarreias, porque detém rapidamente o movimento peristáltico do tubo intestinal, tornando-o insensível em pouco tempo; também para a insônia, porque o ópio logo produz um sono profundo e letárgico; dá purgativos quando o doente sofre há muito tempo de constipação e de prisão de ventre; manda mergulhar as mãos queimadas em água fria, o que parece fazer desaparecer a dor da queimadura instantaneamente e como que por encanto, graças à sua baixa temperatura; coloca o doente que se queixa de tremores de frio e deficiência de calor vital em banhos quentes que, no entanto, só momentaneamente o aquecem, e manda o paciente com debilidade prolongada beber vinho, com o qual consegue reanimá-lo e aliviá-lo momentaneamente, assim empregando também outros meios terapêuticos antipáticos; porém, além destes, dispõe de um número muito reduzido, pois a arte medicamentosa comum só conhece parte da ação peculiar (primária) de poucos medicamentos”. (*Organon*, § 57)

Dizendo que com este tipo de abordagem trata-se “de um **único sintoma de maneira unilateral**, portanto, de uma e pequena parte do todo, da qual não se pode, evidentemente, esperar o alívio de toda a doença”, Hahnemann acrescenta o fato de que, após uma melhora inicial do sintoma, observa-se, frequentemente, uma agravação da doença:

“Se, ao julgar esta maneira de empregar os medicamentos, eu omitisse o fato de que se procede **de modo errôneo e somente sintomático**, isto é, que não se trata senão de um **único sintoma de maneira unilateral**, portanto, de uma e pequena parte do todo, da qual não se pode, evidentemente, esperar o alívio de toda a doença, única coisa que pode desejar o paciente, - deve-se, então, por outro lado, interrogar a experiência se em um único caso particular de afecção crônica ou persistente em que se empregaram tais medicamentos antipáticos, depois de uma melhora passageira, não sobreveio uma agravação, não somente do sintoma, tão aliviado de início, mas de toda a doença. E todo observador atento concordará que, após esse ligeiro alívio antipático (de curta duração) seguir-se-á, **sempre e sem exceção**, uma agravação, embora o médico comum explique de outro modo ao paciente esta subsequente agravação, atribuindo-a a nocividade da doença original, que só agora se manifesta, ou à formação de uma nova doença”. (*Organon*, § 58)

³ Hahnemann S. *Organon da arte de curar*. Traduzido da 6ª edição alemã. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.

Similitude na Farmacologia

Por inúmeras observações de sua prática clínica, Hahnemann exemplifica a *piora ou recaída* do sintoma inicialmente aliviado. Neste parágrafo, explica o fenômeno através do **efeito primário das drogas** e do **efeito secundário do organismo**. Como veremos adiante, esta piora do sintoma inicialmente aliviado, geralmente após a suspensão do tratamento, corresponde ao **efeito rebote** da farmacologia moderna:

“Jamais, no mundo, os sintomas importantes de uma doença persistente foram tratados com tais paliativos de ação oposta, sem que, ao fim de poucas horas, o estado contrário, a recaída, e mesmo uma evidente agravação do mal ocorressem. Para uma tendência persistente à sonolência diurna, prescrevia-se café, cujo efeito primário é a excitação; quando, porém, seu efeito terminava, a sonolência diurna aumentava. Para o frequente despertar noturno, dava-se ópio - sem levar em conta os demais sintomas da doença - que, em virtude de sua ação primária, produzia um sono anestesiante e entorpecedor; porém, nas noites subsequentes, a insônia se tornava ainda mais forte. Sem considerar os outros sinais mórbidos, prescrevia-se justamente o ópio, cujo efeito primário é a prisão de ventre, mas que, após breve melhora da diarreia, só servia para torná-la ainda mais grave. As dores violentas e frequentes de toda espécie, que podiam ser suprimidas apenas por pouco tempo com o ópio entorpecedor, voltavam, então, muitas vezes agravadas de modo insuportável, ou sobrevinha outra afecção bem mais séria. Contra a antiga tosse noturna, o médico comum não conhece nada melhor do que o ópio, cujo efeito primário é suprimir toda irritação, que talvez ceda na primeira noite, mas que só se agrava mais nas noites subsequentes, sobrevivendo febre e suores noturnos, no caso de insistir-se em suprimi-la mediante doses cada vez maiores deste paliativo. Procurou-se vencer a debilidade da bexiga, com sua conseqüente retenção de urina, com a tintura de cantárida, que irrita as vias urinárias pela sua ação antipática contrária, pela qual se efetuou, certamente, a princípio, a eliminação da urina; a seguir, porém, a bexiga se tornou mais insensível e menos contrátil, prestes a ficar paralisada. Com grandes doses de medicamentos purgativos e sais laxativos, que estimulam os intestinos a constantes evacuações, tentou-se curar uma tendência crônica à constipação, mas seus efeitos secundários tornaram os intestinos ainda mais constipados. O médico comum pretende suprimir a debilidade crônica ministrando vinho, que, no entanto, somente possui ação estimulante em seu efeito primário, caindo, então, muito mais as forças do paciente durante sua ação secundária. Através de substâncias amargas e condimentos quentes, ele pretende fortalecer e aquecer o estômago cronicamente fraco e frio, mas a ação secundária destes paliativos, estimulantes apenas em seu efeito primário, serve somente para tornar o estômago ainda mais inativo. A prolongada deficiência de calor vital e a sensação de frio deveriam ceder à prescrição de banhos mornos, mas os pacientes, a seguir, se tornam mais fracos e sentem mais frio. Partes do corpo muito queimadas, na verdade, encontram alívio imediato com aplicação de água fria; porém, a dor da queimadura aumenta inacreditavelmente a seguir e a inflamação atinge um grau ainda mais elevado. Mediante medicamentos provocadores de espirros, e que causam a secreção das mucosas, pretende-se curar a coriza crônica acompanhada de entupimento das fossas nasais, não reparando, porém, que, mediante tais medicamentos antagônicos, ela continua se agravando (no efeito secundário) e o nariz fica mais obstruído. Por meio das forças elétricas e do galvanismo, grandes estimulantes da atividade muscular em sua ação primária, membros cronicamente fracos e quase paralisados foram rapidamente ativados; a conseqüência, porém (a ação secundária), foi o completo amortecimento de toda a excitabilidade muscular e total paralisia. Com sangrias, pretendeu-se remover o afluxo congestivo de sangue à cabeça e outras partes do corpo, como por exemplo, durante as palpitações, mas sempre se seguiam congestões ainda mais graves nestes órgãos, palpitações mais fortes e mais

Similitude na Farmacologia

frequentes, etc. Para tratar o torpor paralisante físico e mental, a par da perda de consciência que predominam em muitos tipos de tifo, a arte medicamentosa comum não conhece nada melhor do que grandes doses de valeriana, por ser ela um dos medicamentos mais poderosos como reanimador e estimulante da faculdade motora; sua ignorância, contudo, impede de saber que esta é apenas uma ação primária e que o organismo, após a mesma, na ação secundária (antagônica) certamente cai em torpor e imobilidade ainda maiores, isto é, paralisação física e mental (mesmo morte); eles não enxergaram que foram justamente os doentes aos quais foi dada alta quantidade de valeriana, cuja ação é antipática, aqueles que mais seguramente vieram a morrer. O médico da antiga escola se vangloria de poder reduzir, por diversas horas, a velocidade do pulso fraco e acelerado, em pacientes caquéticos, já com a primeira dose de *Digitalis purpurea*, redutora da pulsação no seu **efeito primário**; contudo, sua velocidade logo retorna duplicada; então, repetidas e mais fortes, as doses fazem cada vez menos efeito, terminando por não mais poder diminuir a velocidade do pulso, que várias vezes se torna impossível de calcular na **ação secundária**. O sono, apetite e força diminuem, e a morte breve é inevitável, quando não sobrevém a loucura. Em uma palavra, a falsa teoria não se convence, mas a experiência nos ensina de maneira assustadora quantas vezes se agrava uma doença ou se produz algo ainda pior pela ação secundária de tais medicamentos antagônicos (antipáticos)". (*Organon*, § 59)

Alertando para a necessidade do uso de doses cada vez maiores para aliviar o sintoma temporariamente quando o método enantiopático é empregado, podendo causar doenças medicamentosas e intoxicações, Hahnemann prevê a ocorrência da **tolerância medicamentosa**, bastante frequentente nos dias atuais:

“Se, como é muito natural prever, resultados desagradáveis sobrevêm de tal emprego antipático dos medicamentos, o médico comum imagina, então, que a cada piora da doença é suficiente uma dose mais forte do medicamento, com o que, do mesmo modo, há um alívio apenas passageiro e, quando quantidades cada vez maiores do paliativo se fazem necessárias, segue-se um outro mal maior ou, muitas vezes, a incurabilidade, o perigo para a vida e a morte; **nunca, porém, a cura** de um mal há algum tempo ou há muito tempo existente”. (*Organon*, § 60)

Método homeopático de tratamento

Fundamentando-se nas inúmeras observações clínicas, pessoais e de outros autores, Hahnemann defende o emprego do **método homeopático de tratamento** (*similia similibus curentur*), que se baseia na administração de um medicamento capaz de provocar no indivíduo sadio os mesmos sintomas que se deseja curar no indivíduo doente. Dessa forma, o organismo, através da ação secundária, reagirá contra essa doença medicamentosa artificial semelhante à doença natural, eliminando-as e promovendo a cura:

“A capacidade curativa dos medicamentos baseia-se, por conseguinte, nos seus sintomas semelhantes aos da doença e superiores a ela em força, de modo que cada caso individual de doença só pode ser eliminado e removido, da maneira mais certa, profunda, rápida e duradoura, através de um medicamento capaz de, por si mesmo, produzir a totalidade de seus sintomas no estado de saúde do ser humano, de modo muito semelhante e completo, e de, ao mesmo tempo, superar em forças a doença”. (*Organon*, § 27)

Enfatizando estar no “**emprego homeopático dos medicamentos** o verdadeiro e sólido método de cura”, Hahnemann ressalta a importância da observação e da reflexão dos “**tristes resultados do emprego de medicamentos antagônicos**”, para que se possa comprovar o princípio da similitude. Seguindo esse raciocínio lógico que emprega esse “modo que afirma pela negação” (correspondendo à “hipótese nula” da estatística moderna), estudaremos, adiante, os resultados do emprego de medicamentos antagônicos segundo a farmacologia moderna, no intuito de fundamentarmos a universalidade do princípio da similitude:

“**Se os médicos tivessem sido capazes de refletir sobre estes tristes resultados do emprego de medicamentos antagônicos, teriam, então, há muito tempo, descoberto a grande verdade:** *que é justamente, no oposto de tal tratamento antipático dos sintomas da doença que deve ser encontrado o verdadeiro e sólido método de cura.* Eles teriam percebido que, assim como uma ação medicamentosa antagônica (medicamento empregado de modo antipático) tem alívio apenas temporário, agravando-se sempre após sua ação, o procedimento oposto, **o emprego homeopático dos medicamentos**, de acordo com a semelhança dos sintomas, deveria, necessariamente, realizar uma cura duradoura e perfeita se, neste processo, o oposto de suas grandes doses, as doses mais diminutas fossem empregadas. Mas, apesar disso, nem pelo fato de que qualquer médico jamais realizou cura duradoura de males antigos, a não ser que se encontrasse em sua prescrição, por acaso, como principal agente um medicamento homeopático; nem, ainda, pelo fato de que toda cura rápida e perfeita que a natureza já realizou, foi feita sempre apenas pela superveniência sobre a doença primitiva de uma doença **semelhante**, chegaram eles, depois de tantos séculos, a esta única verdade que conduz à cura”. (*Organon*, § 61)

Ação primária das drogas e ação secundária do organismo

Partindo do princípio de que “todo medicamento afeta a força vital”, alterando o estado de saúde humano, Hahnemann atribui ao efeito direto do fármaco no organismo o que ele chama de **ação primária**. A esse efeito, “nossa força vital se esforça para opor sua própria energia”, de uma forma conservativa, automática e instintiva, “chamada **ação secundária ou reação vital**”:

“Toda força que atua sobre a vida, todo medicamento afeta, em maior ou menor escala, a força vital causando certa alteração no estado de saúde do Homem por um período de tempo maior ou menor. A isto se chama **ação primária**. Embora produto da força vital e do poder medicamentoso, faz parte, **principalmente**, deste último. A esta ação, nossa força vital se esforça para opor sua própria energia. Tal ação oposta faz parte de nossa força de conservação, constituindo uma atividade automática da mesma, chamada **ação secundária ou reação**”. (*Organon*, § 63)

“Durante a ação primária dos agentes mórbidos artificiais (medicamentos) sobre nosso organismo sadio, nossa força vital (como se conclui dos exemplos seguintes), parece conduzir-se de maneira meramente suscetível (receptiva, por assim dizer, passiva) e então, como que obrigada, parece permitir às sensações do poder artificial exterior que atue sobre ela e que modifique seu estado de saúde; mas, então, é como se recobrasse o ânimo e, ante este efeito (**ação primária**) recebido: a) parece produzir um estado exatamente oposto (**ação secundária, reação**), **no caso de tal estado existir**, no mesmo grau em que o efeito (**ação primária**) do agente morbífico artificial ou potência medicamentosa atuou sobre ela e proporcional à sua energia - ou, b) se não houver na natureza um estado que seja

exatamente o oposto da ação primária, ela parece esforçar-se em fazer valer seu poder superior, extinguindo a alteração nela causada pelo agente exterior (através do medicamento), restabelecendo seu estado normal (**ação secundária, ação curativa**)”. (*Organon*, § 64)

Experimentação patogenética homeopática

Para se obter uma **Matéria Médica** que possa ser utilizada segundo o princípio da similitude, Hahnemann enfatiza que “nada mais nos resta senão testar os medicamentos que desejamos investigar no próprio corpo humano”. Com a descrição detalhada dos efeitos primários que as diversas substâncias causem no organismo humano, teremos condições de escolher o medicamento que apresente a maior similitude à totalidade sintomática que desejamos curar:

“Nada mais nos resta então senão testar os medicamentos que desejamos investigar no próprio corpo humano. Tal necessidade foi percebida em todas as épocas, mas em geral seguiu-se um caminho falso na medida em que os medicamentos, como dissemos antes, só eram empregados empírica e caprichosamente nas doenças. A reação do organismo doente a um remédio não testado ou testado imperfeitamente oferece, porém, resultados tão intrincados, que é impossível, mesmo ao médico mais arguto, apreciá-los devidamente. Ou nada acontece, ou ocorrem agravações, mudanças, melhoras, recuperações, morte - sem possibilidade para o maior gênio clínico adivinhar que parte desempenhou o organismo adoecido e que parte o remédio (numa dose talvez grande demais, moderada ou pequena demais), para a obtenção do resultado. Não ensinam nada e só conduzem a conclusões falsas [...]”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 40)

“Todos os efeitos patogenéticos de cada medicamento precisam ser conhecidos, isto é, todos os sintomas e alterações mórbidas da saúde que cada um deles é especialmente capaz de provocar no Homem sadio, devem ser primeiramente observados antes de se poder esperar encontrar e escolher, entre eles, o meio de cura homeopático adequado para a maioria das doenças naturais”. (*Organon*, § 106)

Discorrendo sobre a necessidade de se observar, objetivamente, o efeito dos medicamentos no organismo sadio, Hahnemann relata que em **pessoas doentes** os sintomas da doença misturar-se-ão aos efeitos primários dos medicamentos, dificultando a clara percepção destes. Enfatiza que a experimentação em **pessoas sadias** é o caminho mais seguro e natural para se descobrir “os efeitos peculiares dos medicamentos”:

“Se, para averiguar isso, os medicamentos são ministrados unicamente a pessoas **doentes**, mesmo que dado um a um, pouco ou nada de seus verdadeiros efeitos será conhecido quanto à precisão, pois as alterações peculiares que se esperam do medicamento, confundidas com os sintomas da doença, apenas raras vezes podem ser percebidas claramente”. (*Organon*, § 107)

“Não existe, pois, nenhum outro caminho pelo qual se possam verificar, fielmente, os efeitos peculiares dos medicamentos sobre o estado de saúde do Homem; não existe uma única providência mais segura, mais natural para este fim, do que administrar experimentalmente os diversos medicamentos em doses moderadas a pessoas **sadias**, a fim de descobrir quais são as alterações, sintomas e sinais da influência que cada um produz no estado de saúde físico e mental, isto é, quais são os elementos morbíficos que eles são capazes ou possuem tendência a produzir, visto que, como foi mostrado, toda potência

Similitude na Farmacologia

curativa dos medicamentos reside exclusivamente em seu poder de alterar o estado de saúde do Homem, o que se depreende da observação desse estado”. (*Organon*, § 108)

Observando nítida analogia entre os registros de autores antigos, que relatavam os efeitos de drogas ingeridas por motivos diversos (intoxicações acidentais, tentativas de suicídio, tratamentos inadequados, etc.), com as suas próprias observações, Hahnemann reforça a validade do seu método experimental e científico de estudo do poder curativo das drogas. Atribuindo este poder patogênico à categoria de “**lei natural, definida e imutável**”, amplia essa propriedade a todas as substâncias da Natureza e a todos os indivíduos sensíveis, sadios ou doentes:

“A concordância de minhas observações sobre os efeitos puros dos medicamentos com aquelas observações mais antigas - embora descritas sem referência ao fim terapêutico - e mesmo a concordância destes relatos com outros deste tipo de diversos autores, facilmente nos convence de que, nas alterações mórbidas que produzem no organismo humano, as substâncias medicamentosas agem **conforme leis naturais definidas e imutáveis**, em virtude das quais são capazes de produzir **sintomas mórbidos seguros e confiáveis, cada um de acordo com seu caráter peculiar**”. (*Organon*, § 111)

Importa salientar que Hahnemann, apesar de propagar teoricamente a **experimentação no homem são** como método seguro e confiável de se observar os sintomas patogênicos dos medicamentos em estudo, na prática, pelas inúmeras dificuldades inerentes à realização de uma experimentação perfeitamente controlada, utilizou também os sintomas que surgiram nas **experimentações com pessoas doentes**, seja aproveitando os relatos de tratamentos inadequados do passado, seja pela sua própria observação em pacientes submetidos aos seus cuidados. Provavelmente, a observação relatada anteriormente no parágrafo 107, frisando o cuidado de separar os sintomas do paciente doente dos sintomas da droga experimentada, foi por ele devidamente considerada.

Em vista disso, podem-se considerar os sintomas de experimentadores doentes, desde que se separarem os sintomas da doença prévia, evitando-se misturá-los com os sintomas da patogenesia realizada.

Ação secundária do organismo ou efeito rebote

No parágrafo 112 do *Organon*, discorrendo sobre a **ação secundária do organismo** (reação da força vital) em busca de seu equilíbrio interno ou homeostase, Hahnemann fundamenta a teoria do **efeito rebote** da farmacologia clínica moderna.

Nessa citação, descreve relatos da “ingestão de medicamentos em doses excessivas, em que após a suspensão da droga surgem estados de natureza exatamente oposta aos que haviam se manifestado inicialmente”. Descreve estes “sintomas opostos da **ação primária**”, como uma “reação do princípio vital do organismo, portanto, **ação secundária**”. No entanto, diz que “raramente ou quase nunca resta o menor vestígio desse fenômeno em experiências feitas com doses moderadas em organismos sadios”, estando ausentes quando as doses são muito pequenas (medicamentos dinamizados).

Similitude na Farmacologia

Com drogas das mais diversas categorias da farmacologia moderna, observamos que **após a suspensão abrupta do tratamento ocorre uma intensificação dos sintomas iniciais da doença**, os quais estavam sendo suprimidos pelo tratamento enantiopático (oposto, contrário ou paliativo). Esse **efeito rebote** ou reação da força vital (ação secundária), corrobora a advertência de Hahnemann de que podemos piorar o quadro inicial da doença com o tratamento direcionado à simples palição do sintoma incômodo, efeito buscado pela grande maioria dos tratamentos antagônicos modernos:

“Nas descrições mais antigas dos efeitos muitas vezes perigosos dos medicamentos ingeridos em doses excessivas, notam-se também certos estados que surgem não no início, mas no fim destes tristes acontecimentos, que eram de natureza exatamente oposta aos que haviam surgido inicialmente. São estes sintomas opostos da **ação primária**, ou ação própria dos medicamentos sobre a força vital, a reação do princípio vital do organismo, portanto, **ação secundária**, da qual, contudo, raramente ou quase nunca resta o menor vestígio em experiências feitas com doses moderadas em organismos sadios; quando, porém, as doses são pequenas, nunca resta absolutamente nada. No processo homeopático de cura, o organismo vivo produz contra tais doses, tão somente a reação necessária para restabelecer o estado normal de saúde”. (*Organon*, § 112)

Através desse **efeito rebote**, *reação secundária ou paradoxal do organismo*, pode-se inferir a ação direta das drogas no organismo sensível, ou seja, os sintomas do efeito primário, por serem estes *exatamente opostos* a estes:

“VI. Como pode ser praticamente considerado um axioma, que os sintomas da ação secundária sejam o oposto exato daqueles da ação direta, é permitido a um *mestre da arte*, quando é imperfeito o conhecimento dos sintomas da ação direta, preencher imaginativamente as lacunas pela indução, ou seja, o oposto dos sintomas da ação secundária; contudo, esse resultado só pode ser considerado como uma adição às suas conclusões e não como base para as mesmas”. (*Ensaio sobre um novo princípio*, p. 41)

Doses medicamentosas

Excetuando os *medicamentos narcóticos*, todos os medicamentos provocam, quando administrados em “doses moderadas”, o surgimento de efeitos primários diretos, nada sendo relatado quanto aos efeitos secundários indiretos. O mesmo não ocorre quando se utilizam “doses excessivamente grandes”, tornando-se evidente a ação secundária, a reação vital ou o **efeito rebote**:

“Contudo, na atuação de doses homeopáticas mínimas, não se faz sentir no corpo sadio uma evidente ação secundária antagônica dos agentes perturbadores, o que é facilmente compreensível. Um pouco destes agentes produz, certamente, uma ação primária perceptível quando se está atento, mas o organismo vivo somente desencadeia uma reação (ação secundária) na medida em que ela seja necessária ao restabelecimento do estado normal”. (*Organon*, § 66)

“Os medicamentos narcóticos parecem ser a única exceção. Por removerem em sua **ação primária** algumas vezes a sensibilidade e a sensação, outras vezes a excitabilidade, mesmo com doses moderadas experimentais, costuma ser notado frequentemente nos organismos sadios um aumento de sensibilidade e uma maior excitabilidade na **ação secundária**”. (*Organon*, § 113)

Similitude na Farmacologia

“Com exceção dessas substâncias narcóticas, nos experimentos com doses moderadas de medicamentos no organismo sadio, somente os efeitos primários são percebidos, isto é, aqueles sintomas mediante os quais o medicamento altera o estado de saúde do Homem, produzindo nele um estado mórbido de menor ou maior duração”. (*Organon*, § 114)

“Quanto mais moderadas, até um certo ponto, forem as doses de um determinado medicamento empregadas em certos experimentos - desde que se procure facilitar a observação mediante a escolha de uma pessoa amante da verdade, moderada em todos os sentidos, sensível e que preste a máxima atenção ao que se passa com ela - mais claramente surgem os efeitos primários e somente dignos de serem conhecidos, sem nenhuma ação secundária ou reação do princípio vital. Em contrapartida, no emprego de doses excessivamente grandes, não ocorrem somente várias ações secundárias entre os sintomas, mas também os efeitos primários surgem tão precipitados e confusos, com tal intensidade, que nada pode ser observado com precisão, para não mencionar o perigo que isto representa, não podendo deixar indiferente aquele que tenha respeito por seus semelhantes e que veja o mais humilde indivíduo como seu irmão”. (*Organon*, § 137)

Comparações conceituais entre homeopatia e farmacologia⁴

Nesse tópico, iremos fundamentar as observações fenomenológicas de Hahnemann nos conceitos da farmacologia clínica e experimental moderna.

Estudando a **farmacodinâmica**, uma das áreas básicas da Farmacologia, entendemos os “efeitos bioquímicos e fisiológicos das drogas e os seus mecanismos de ação”. Como objetivo fundamental da mesma, busca-se “identificar o efeito ou ação primária dos fármacos no organismo humano”, no intuito de se “delinear as interações químicas ou físicas entre a droga e a célula, além do entendimento fundamental da regulação bioquímica e fisiológica”. Atuando nos chamados “receptores fisiológicos”, os efeitos primários dos fármacos podem estimular (*agonista*) ou inibir (*antagonista*) uma determinada função bioquímica ou fisiológica, no intuito de contrabalançar uma deficiência ou um excesso das mesmas, respectivamente. Existem drogas que atuam diretamente na célula-alvo sem o auxílio de receptores, como são o caso dos agentes quelantes, antiácidos, osmolares, anestésicos gerais voláteis, quimioterápicos, etc.

“A farmacodinâmica pode ser definida como o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos das drogas e os seus mecanismos de ação. Este último aspecto do assunto constitui, talvez, o mais fundamental desafio para o investigador em farmacologia, sendo que a informação derivada do seu estudo é, frequentemente, de utilidade clínica. Os objetivos da análise da ação das drogas são identificar a ação primária (de acordo com sua caracterização pelos efeitos resultantes descritos), delinear as interações químicas ou físicas entre a droga e a célula, e caracterizar a sequência, o campo de ação e efeitos completos. Uma análise tão completa fornece a base tanto para o uso terapêutico racional de determinada droga quanto para o planejamento de agentes terapêuticos novos e melhores. A pesquisa básica em farmacodinâmica também oferece o entendimento fundamental da regulação bioquímica e fisiológica. [...] Os efeitos da maioria das drogas resulta da sua interação com os componentes macromoleculares do organismo. Essa interação modifica a função do componente em questão e, desse modo, dá início a mudanças bioquímicas e fisiológicas que são características da resposta àquela droga. [...] Os termos *substâncias receptoras* e, mais simplesmente, *receptor*, foram criados para denotar o componente do organismo com o qual o agente químico pressupostamente deveria interagir. [...] Muitas drogas agem nesses receptores fisiológicos. Aquelas que mimetizam os efeitos dos compostos reguladores endógenos são designadas *agonistas*. Outros compostos podem ligar-se ao receptor sem exibir qualquer atividade regulatória; o resultado de uma ligação assim pode ser a interferência com o efeito de um agonista. Os compostos que por si só são desprovidos de atividade regulatória intrínseca, mas que produzem efeitos inibindo a ação de um agonista (p. ex., ao competir com o agonista pelos sítios de ligação), são denominados *antagonistas*”. (*As bases farmacológicas da terapêutica*, p. 21)⁵

⁴ Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998. Disponível em: https://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=3

⁵ Goodmann LS, Gilman AG. As bases farmacológicas da terapêutica. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990.

Similitude na Farmacologia

Infelizmente, a farmacologia clínica desconsidera os **mecanismos de controle homeostático do organismo**, que atuam na auto-regulação do equilíbrio do meio interno, mobilizando os diversos sistemas bioquímicos e fisiológicos. Assim sendo, ao direcionar um medicamento para despertar um efeito primário ou direto de estímulo ou inibição de determinada função bioquímica ou fisiológica, desprezamos a evidência de que o organismo reagirá contra essa alteração da homeostase interna (efeito secundário ou indireto), no sentido de neutralizar essa disfunção artificialmente induzida pelo fármaco. Dessa forma, observa-se um efeito reacional do organismo contrário ao esperado, muitas vezes complicando ainda mais o quadro original.

Segundo o mecanismo farmacodinâmico dos **receptores fisiológicos**, que “está sujeito a muitos controles homeostáticos e reguladores”, esse fenômeno de compensação pode ocorrer como um “estado de *dessensibilização*, também chamado *refratariedade* ou *regulação decrescente*”, de tal modo que o efeito que se segue à exposição continuada da droga fica diminuído. Esta é a explicação para o **fenômeno da tolerância** orgânica aos fármacos ou “hiporreatividade adquirida”. Por outro lado, “também é frequentemente observada uma hiperreatividade ou uma supersensibilidade aos agonistas dos receptores após redução do nível crônico de estimulação do receptor”. Nesse caso, observa-se o **efeito rebote** do organismo ao estímulo inicial.

“**Regulação dos Receptores.** É importante reconhecer que os receptores não somente dão início à regulação das funções fisiológicas e bioquímicas, mas que eles também são sujeitos a muitos controles homeostáticos e reguladores. A estimulação, por exemplo, contínua de células com agonistas, geralmente resulta em um estado de *dessensibilização* (também chamado *refratariedade* ou *regulação decrescente*), de tal modo que o efeito que se segue à exposição continuada ou subsequente à mesma concentração da droga fica diminuído. Este fenômeno pode ser muito importante em situações terapêuticas; um exemplo é o uso repetido de broncodilatadores *beta*-adrenérgicos para o tratamento da asma. Existem muitos mecanismos que respondem pelos diferentes tipos de *dessensibilização*. Em alguns casos, somente o sinal proveniente do receptor estimulado fica atenuado, um processo conhecido como *dessensibilização homóloga*. Tal processo pode envolver modificação covalente (p. ex., fosforilação) do receptor, a” destruição do receptor ou sua realocação dentro da célula. A síntese de receptores também está sujeita à regulação por *feedback*. Em outras situações, os receptores para diferentes hormônios que agem numa única via de sinalização podem tornar-se menos eficazes. Tal *dessensibilização heteróloga* pode ser resultado da modificação de cada receptor através de um mecanismo de *feedback* comum ou dos efeitos exercidos em algum ponto comum da via efetora distal ao próprio receptor. Como seria previsível, também é frequentemente observada uma *hiperreatividade* ou uma *supersensibilidade* aos agonistas dos receptores após redução do nível crônico de estimulação do receptor. Este tipo de situação pode resultar da administração prolongada de antagonistas como o propranolol. Pelo menos, em alguns casos, a supersensibilidade pode advir da síntese de receptores adicionais”. (*As bases farmacológicas da terapêutica*, p. 25-26)

Relacionando esse **efeito rebote** à suspensão do estímulo primário da droga (*efeitos de abstinência tipo rebote* ou *withdrawal syndrome*), a farmacologia moderna constata a ocorrência desse fenômeno após a descontinuação de uma série de classes de fármacos.

“**Tolerância e dependência física.** Além dos efeitos reforçadores primários, outros fatores entram em ação durante o uso prolongado de uma droga, afetando profundamente o padrão

Similitude na Farmacologia

de uso e a probabilidade de que o uso da droga vá ser continuado. Entre esses fatores estão a capacidade em produzir tolerância e/ou dependência física de algumas substâncias. Esses fenômenos, conforme definidos anteriormente, são frequentemente considerados como inseparavelmente ligados uns aos outros e ao problema do uso compulsivo de drogas. Nenhuma dessas suposições é válida. A tolerância e a dependência física desenvolvem-se não só com opióides, etanol e hipnóticos, mas também após a administração a longo prazo de uma grande variedade de drogas que não são auto-administradas por animais ou usadas compulsivamente pelo homem. Tais drogas incluem anticolinérgicos, antagonistas dopaminérgicos e imipramina. Efeitos de ‘abstinência tipo rebote’ podem também ser observados após a suspensão abrupta de antagonistas beta-adrenérgicos, bloqueadores de canais de cálcio ou agonistas alfa2-adrenérgicos. A dependência física também não ocorre invariavelmente em toda situação em que se desenvolve tolerância. A tolerância é um fenômeno geral, observado com uma diversidade de substâncias, e muitos mecanismos independentes estão envolvidos”. (*As bases farmacológicas da terapêutica*, p. 345)

Fundamentação científica da similitude na farmacologia^{6,7,8}

Para o modelo homeopático, a verdadeira terapêutica deve estar baseada na administração de um estímulo medicamentoso (doença artificial) semelhante à doença natural que se deseja curar, promovendo com isto uma reação do organismo em direção ao equilíbrio do meio interno (homeostase). Nisso se fundamenta o **princípio da similitude**.

Teoricamente, todo fármaco deveria ser capaz de produzir no indivíduo “sadio” os mesmos sintomas que pudesse curar no indivíduo “doente”, sendo esses sintomas considerados como **ação** ou **efeito primário da substância**. O processo homeopático em direção à cura dos sintomas ocorre através da **ação** ou **efeito secundário do organismo** (reação homeostática ou paradoxal), que restabelece a saúde ao neutralizar o efeito primário do fármaco (doença artificial), que apresenta sintomas semelhantes aos da doença natural.

Nesse estudo, **visamos demonstrar que a ação secundária (reação vital) do organismo ocorre em um grande número de fármacos modernos, após a descontinuação ou suspensão do tratamento paliativo (*withdrawal syndrome*)**, confirmando as observações de Hahnemann. Seguindo o raciocínio do fundador da homeopatia, quando critica o método antipático de tratamento, constatamos que **após a suspensão das drogas enantiopáticas utilizadas para eliminar determinados sintomas segundo o princípio dos contrários, esses mesmos sintomas, suprimidos inicialmente, retornam em intensidade maior do que a inicial, comprovando a reação secundária do organismo em direção à manutenção do meio interno**.

Dentro da farmacologia clássica, esse efeito secundário ou reação vital homeopática é definido como **efeito rebote** ou **reação paradoxal do organismo**, manifestando-se sempre **numa intensidade maior do que o distúrbio inicial que se desejou combater**, contrariando a hipótese de uma evolução natural da doença após a suspensão do fármaco.

Observamos também que algumas drogas convencionais atuam segundo o princípio da similitude, promovendo a **cura dos sintomas pela reação secundária do organismo ou efeito rebote**.

Com o intuito de fundamentar cientificamente a universalidade do princípio terapêutico da similitude e da resposta homeostática aos estímulos farmacológicos, manifestos através da **reação paradoxal** ou **efeito rebote do organismo**, estudamos os fármacos modernos segundo os efeitos que eles causariam no organismo humano.

⁶ Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998. Disponível em: https://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=3

⁷ Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Br Homeopath J.* 1999; 88(3): 112-120. Disponível em: <https://doi.org/10.1054/homp.1999.0301>

⁸ Teixeira MZ. O principio da similitude na moderna farmacologia [Similitude in modern pharmacology]. *Rev Homeopatia (São Paulo)*. 1999; 64(1-4): 45-58. Disponível em: [ResearchGate](#)

Similitude na Farmacologia

Como objetivo principal, buscamos demonstrar a ocorrência generalizada da **ação secundária do organismo (efeito rebote), evidenciada no agravamento dos sintomas iniciais da doença após a suspensão dos tratamentos enantiopáticos (paliativos)**.

Em tratamentos mal conduzidos, na vigência da incorreta utilização das doses, esse **efeito rebote** também é observado. Entendamos que enquanto o fármaco permanece no organismo em doses ideais para atuar de forma contrária aos sintomas da doença, o efeito antagônico do mesmo se fará presente. No entanto, caso o paciente não utilize o medicamento na dose e na frequência recomendada para manter a concentração plasmática ideal, fato extremamente comum em qualquer terapêutica, ou então no caso da usual descontinuação do tratamento, poderá ocorrer a reação do organismo, suscitando sintomas secundários e opostos aos que se desejou neutralizar com o tratamento paliativo.

Ao final do estudo, algumas poucas **evidências de tratamentos com drogas enantiopáticas segundo o princípio terapêutico da similitude** também foram citadas.

No método de levantamento e pesquisa de dados, deveriam ser consultadas as “fontes de informações” mais fidedignas possíveis e não tendenciosas, que relatassem as evidências observadas na clínica experimental farmacológica sem os “conflitos de interesse” da indústria farmacêutica, a fim de que pudéssemos comprovar os efeitos primários e secundários dos fármacos modernos. Após análise cuidadosa, elegemos as obras *The United States Pharmacopeia Dispensing Information (USP DI, 1996)*⁹ e *American Hospital Formulary Service (AHFS, 1990)*,¹⁰ como material básico de informação.

“A fonte de informação descrita como a mais frequentemente utilizada pelos médicos em um estudo da indústria é o *Physicians’ Desk Reference (PDR)*. Esse livro é financiado pelos fabricantes cujos produtos aparecem em seu texto. Não são incluídas informações comparativas quanto à eficácia, segurança ou custo. A informação é idêntica àquela encontrada nas bulas que acompanham a embalagem dos produtos, que são largamente baseadas nos testes fase 3; o seu valor primário é, portanto, dizer para que indicações uma droga teve o seu uso aprovado pela FDA. Existem, porém, várias fontes de informações baratas e não tendenciosas sobre os usos clínicos de drogas, que são preferíveis ao PDR patrocinado pela indústria. Todos reconhecem que o uso legítimo de determinada droga em um paciente, em particular por um médico, não está limitado pela bula inserida na embalagem aprovada pela FDA. O *The United States Pharmacopeia Dispensing Information (USPDI)*, publicado pela primeira vez em 1980, aparece em dois volumes. Um, o *Drug Information for the Health Care Provider*, consiste de monografias sobre as drogas que contêm informações práticas e clinicamente importantes voltadas para minimizar os riscos e acentuar os benefícios dos medicamentos. As monografias são desenvolvidas pelo quadro da USP e são revisadas por grupos de consultores e outros revisores. [...] O *American Hospital Formulary Service (AHFS)*, publicado pela American Society of Hospital Pharmacists, é uma coletânea de monografias que são atualizadas por suplementos periódicos. As monografias são escritas sobre uma única droga; também há discussões

⁹ The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia Dispensing Information. 16^a ed. Easton: Mack Printing Co., 1996.

¹⁰ American Hospital Formulary Service Drug Information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1990.

Similitude na Farmacologia

gerais das drogas que são incluídas numa classe definida. [...] As promoções da indústria, na forma de brochuras por mala direta, anúncios em revistas especializadas, amostras, cortesia profissional ou o representante farmacêutico, têm a intenção de ser persuasivas mais do que educativas. A indústria farmacêutica não pode, não deve, como de fato não finge, ser responsável pela educação do médico no uso das drogas. [...] A *The United States Pharmacopeia* (USP) e o *The National Formulary* (NF) foram reconhecidos como ‘compêndios oficiais’ pela Federal Food and Drug Act de 1906. Os agentes terapêuticos aprovados e utilizados na prática médica nos Estados Unidos são descritos e definidos em relação à fonte, química e propriedades físicas, testes para identidade e pureza, experiências e armazenagem. Os dois compêndios oficiais são agora publicados num só volume.” (*As bases farmacológicas da terapêutica*,¹¹ p. 51-52)

Juntamente com o estudo dos sintomas provocados pelas drogas no ser humano, descrito nas obras de referência farmacológica *USP DI e AHFS*, foram também pesquisados os trabalhos científicos que discorreram sobre o **efeito rebote** ou a **reação paradoxal do organismo** nos jornais e periódicos científicos.

Investigando um período de quinze anos (1982 a 1997) na base de dados *Medline*,¹² descobrimos uma série de ensaios clínicos e estudos experimentais que comprovaram a ocorrência da reação secundária do organismo (*efeito rebote*) em resposta a um tratamento enantiopático. Geralmente, esse efeito secundário ou exacerbação dos sintomas que se tentou paliar com o tratamento inicial surgiu após a suspensão do fármaco, em períodos de tempo e com durações variáveis, mas geralmente numa intensidade superior aos sintomas basais. Em alguns trabalhos com “indivíduos sadios” o mesmo efeito foi observado.

Em alguns trabalhos científicos analisados, desenvolvidos segundo uma mesma metodologia experimental, observamos resultados conflitantes quanto ao **efeito rebote** de um mesmo fármaco, fazendo-nos suspeitar de conclusões manipuladas por interesses outros que sobrepujassem a veracidade dos fatos, confirmando, em muitos deles, o conflito de interesse dos laboratórios farmacêuticos.

Infelizmente, a ética na publicação de artigos científicos da área médica nem sempre é levada em conta, sendo suplantada por interesses econômicos de pesquisadores comprometidos com a indústria farmacêutica e que manipulam resultados ou realizam julgamentos distorcidos no intuito de favorecê-la.¹³

¹¹ Goodmann LS, Gilman A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990.

¹² Medline/ EBSCO CDRom. Version 5.2. Maryland: EBSCO Publishing, National Library of Medicine, 1997.

¹³ Institute of Medicine (US) Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice (Lo B, Field MJ, editors). *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=nap12598>

Exemplos de similitude na farmacologia moderna^{14,15,16}

Nessa parte final e conclusiva do estudo, realizou-se o levantamento dos eventos adversos dos fármacos modernos descritos nos compêndios farmacológicos (*USP DI* e *AHFS0*) e nos ensaios clínicos e experimentais (*Medline*), observando-se como **principal defecho** a descrição de **sintomas opostos aos efeitos primários das drogas**, após a suspensão das mesmas. Esses efeitos secundários descrevem a reação paradoxal do organismo ao estímulo terapêutico enantiopático primário, denominado **efeito rebote**. No caso de um tratamento irregular (diminuição das doses terapêuticas) observou-se o mesmo fenômeno após a descontinuação parcial da droga.

Como **defecho secundário** observou-se algumas referências de trabalhos científicos que exemplificam a **utilização de fármacos modernos segundo o princípio da similitude terapêutica**.

Nas descrições dos efeitos das drogas, citamos inicialmente o **efeito primário (indicações terapêuticas)** seguido pelo **efeito rebote**, agrupando-as segundo os diversos sistemas de ação. As fontes de informações foram citadas segundo os códigos abaixo:

The United States Pharmacopeia Dispensing Information (USP DI, 1988, 1994, 1996);^{17,18,19}

American Hospital Formulary Service (AHFS, 1990);²⁰

Medline (1982 - 1997).²¹

¹⁴ Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998. Disponível em: https://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=3

¹⁵ Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Br Homeopath J.* 1999; 88(3): 112-120. Disponível em: <https://doi.org/10.1054/homp.1999.0301>

¹⁶ Teixeira MZ. O princípio da similitude na moderna farmacologia [Similitude in modern pharmacology]. *Rev Homeopatia (São Paulo)*. 1999; 64(1-4): 45-58. Disponível em: [ResearchGate](#)

¹⁷ The United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia Dispensing Information*. 8ª ed. Easton: Mack Printing Co., 1988.

¹⁸ The United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia Dispensing Information*. 14ª ed. Easton: Mack Printing Co., 1994.

¹⁹ The United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia Dispensing Information*. 16ª ed. Easton: Mack Printing Co., 1996.

²⁰ American Hospital Formulary Service Drug Information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1990.

²¹ Medline/ EBSCO CDROM. Version 5.2. Maryland: EBSCO Publishing, National Library of Medicine, 1997.

DROGAS CARDIOVASCULARES

Drogas antiarrítmicas

Adenosina

Indicações terapêuticas: Tratamento (conversão) da taquicardia supraventricular paroxística, incluindo a associação com Wolff-Parkinson-White.

Efeito rebote:

Com o uso da droga, observam-se, frequentemente, novas arritmias: contrações atriais e ventriculares prematuras; bradicardia e taquicardia sinusal; bloqueio cardíaco de primeiro, segundo e terceiro graus. (*USP DI, 1996, p. 28*)

Amiodarona

Indicações terapêuticas: Arritmias ventriculares e supraventriculares.

Efeito rebote:

Batimentos cardíacos rápidos ou irregulares [Em uma proporção de 2 a 5% dos pacientes ocorre o aparecimento ou a exacerbação de arritmias, podendo-se incluir taquicardia ventricular paroxística, fibrilação ventricular, aumento da resistência à cardioversão e taquicardia ventricular atípica (*torsade de pointes*), que podem estar associadas a um efetivo prolongamento do intervalo QT]. (*USP DI, 1996, p. 83; AHFS, 1990, p. 779*)

Bloqueadores beta-adrenérgicos (*Atenolol, Esmolol, Labetalol, Pindolol, Propranolol; Timolol, etc.*)

Indicações terapêuticas: Arritmias ventriculares.

Efeito rebote:

Batimentos cardíacos rápidos ou irregulares. A suspensão abrupta de um beta-bloqueador pode causar taquicardia ventricular. (*USP DI, 1996, p. 579*)

Pode ocorrer intensificação da arritmia, bloqueio AV, dissociação AV, bloqueio cardíaco completo ou parada cardíaca. (*AHFS, 1990, p. 861, 871, 934*)

Autor(es): Kantelip JP; Trolese JF; Cromarias PG; Duchene-Marullaz P / Título: Effect on heart rate over 24 hours of pindolol administered for 14 days. / Fonte: *Eur J Clin Pharmacol.* 1984. 27(5). P 535-8. / **Resumo:** Estudou-se o efeito do pindolol, em várias concentrações, no ritmo cardíaco de oito pacientes com doença cardíaca, durante 14 dias. Após a interrupção do tratamento, observou-se taquicardia de rebote, bastante marcante com doses superiores a 30mg/dia. / UI:85101624

Autor(es): Brodde OE; Wang XL; O'Hara N; Daul A; Schiess W / Título: Effect of propranolol, alprenolol, pindolol, and bopindolol on beta2-adrenoceptor density in human lymphocytes. / Fonte: *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986. 8 Suppl 6P S70-3. / **Resumo:** A suspensão abrupta dos antagonistas de beta-adrenoreceptores pode causar "efeito rebote". De acordo com a alteração da densidade dos beta 2-adrenoreceptores pelos beta-bloqueadores, durante o tratamento e após a suspensão da droga, teremos o efeito rebote. O tratamento com propranolol aumentou a densidade dos beta 2-adrenoreceptores em 25% após 2 dias; durante o tratamento, a densidade dos beta 2-adrenoreceptores permaneceu elevada. Após a suspensão da droga, a densidade dos beta 2-adrenoreceptores declinou lentamente, apresentando diminuição significativa após 3 dias. Com alprenolol, não ocorreu alteração significativa na densidade dos beta 2-adrenoreceptores. Com pindolol, ocorreu diminuição em 50% da densidade dos beta 2-adrenoreceptores após 2 dias de tratamento, mantendo-se a redução durante o mesmo período. Com a suspensão da droga, a

Similitude na Farmacologia

densidade dos beta 2-adrenoreceptores diminuiu significativamente após 4 dias. Com bopindolol, o decréscimo da densidade dos beta 2-adrenoreceptores foi de 40% em 2 dias, mantendo-se durante o tratamento, e após 4 dias da suspensão do mesmo a densidade estava significativamente diminuída. / UI:87256013

Autor(es): Lee SS; Braillon A; Girod C; Geoffroy P; Lebrech D / Título: Haemodynamic rebound phenomena after abrupt cessation of propranolol therapy in portal hypertensive rats. / Fonte: *J Hepatol.* 1986. 3(1). P 38-41. / Resumo: Estudo dos efeitos hemodinâmicos após a suspensão abrupta do tratamento com propranolol foi realizado em ratos com operação simulada e em ratos com hipertensão portal, sob o efeito de isoproterenol. A dose de isoproterenol requerida para incrementar o ritmo cardíaco em 50 batimentos/minuto foi significativamente menor em ambos os grupos de animais, até 48h após a suspensão do propranolol. Os resultados mostraram a existência de um estado transitório de hipersensibilidade beta-adrenérgica imediatamente após a suspensão do propranolol. / UI:86305713

Autor(es): Moore LR; Corbo M; Chien YW / Instituição: Controlled Drug Delivery Research Center, Rutgers, State University of New Jersey, College of Pharmacy, Piscataway. / Título: Development of the rabbit model for studying the effects of propranolol on cardiac contractility: relationship of intravenous pharmacodynamics and pharmacokinetics. / Fonte: *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1988 Mar. 10(3). P 157-63. / Resumo: Estudou-se os efeitos do propranolol na contratilidade cardíaca em ratos. Após 15 minutos da administração intravenosa, propranolol causou o decréscimo máximo do ritmo cardíaco. Após 90 minutos, aproximadamente, da administração da droga, um significativo “fenômeno rebote” foi observado, permanecendo por 8 horas de observação. / UI:88260379

Autor(es): Greenspan AM; Spielman SR; Horowitz LN; Laddu A; Senior S / Instituição: Likoff Cardiovascular Institute of Hahnemann University, Philadelphia, Pennsylvania 19102. / Título: The electrophysiologic properties of esmolol, a short acting beta-blocker. / Fonte: *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988 Apr. 26(4). P 209-16. / Resumo: Num estudo com 14 pacientes cardíacos, esmolol mostrou ser um beta-bloqueador de ação ultracurta, com efeitos típicos e diretos sobre o seio nodal e a função nodal AV, com fenômeno rebote após suspensão da droga (5 minutos para infusão intravenosa). / UI:88297939

Autor(es): Ebii K; Fukunaga R; Taniguchi T; Fujiwara M; Nakayama S; Saitoh Y; Kimura Y / Instituição: Department of Neurobiology, Kyoto Pharmaceutical University, Japan. / Título: Effects of chronic administration of carteolol on beta-adrenoceptors in spontaneously hypertensive rat heart. / Fonte: *Jpn J Pharmacol.* 1991 Aug. 56(4). P 505-12. / Resumo: Estudo dos efeitos da administração crônica dos antagonistas beta-adrenoreceptores com e sem atividade simpatomimética intrínseca (ASI), carteolol e propranolol respectivamente, sobre o coração de ratos com hipertensão espontânea (SHR) e ratos Wistar Kyoto (WKY). O ritmo cardíaco reduziu nos SHR tratados com propranolol, mas não nos tratados com carteolol. Nos WKY, o tratamento com carteolol aumentou o ritmo cardíaco. Propranolol aumentou o número dos beta-adrenoreceptores cardíacos em ambos os grupos. Em contraste, carteolol causou um decréscimo significativo do número dos mesmos em SHR, mas não nos WKY. Estes estudos indicaram que carteolol, um antagonista de beta-adrenoreceptores com ASI, não causa diminuição do número dos beta-adrenoreceptores cardíacos em ratos, sugerindo que este fato é relatado como o possível responsável pela falta de “fenômeno rebote” após a descontinuação abrupta da terapia com carteolol. / UI:92079415

Bloqueadores dos canais de cálcio (Verapamil)

Indicações terapêuticas: Arritmias cardíacas (taquicardia supraventricular).

Efeito rebote:

Similitude na Farmacologia

Batimentos cardíacos irregulares ou rápidos (taquicardia), palpitações. (*USP DI, 1996, p. 695*)

Arritmia ventricular ou defeitos na condução. (*AHFS, 1990, p. 876*)

Disopiramida

Indicações terapêuticas: Arritmias ventriculares, taquicardia supraventricular.

Efeito rebote:

Taquicardias (as doses exageradas podem causar arritmias cardíacas). (*USP DI, 1996, p. 1260*)

Distúrbios da condução como aumento de complexos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular e fibrilação podem ocorrer. (*AHFS, 1990, p. 810*)

Encainida

Indicações terapêuticas: Arritmias ventriculares.

Efeito rebote:

Arritmias ventriculares novas ou exacerbadas (exacerbação das arritmias ventriculares em 10% dos pacientes; taquiarritmias ventriculares dose-dependentes e potencialmente fatais; a incidência aumenta em pacientes com taquicardia ventricular sustentada). (*USP DI, 1996, p. 1328*)

No *National Heart, Lung and Blood Institute's Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST)*, o tratamento com *Encainida* e *Flecainida* mostrou estar associado com excessiva mortalidade ou aumento de paradas cardíacas não fatais, quando comparado com placebo, em pacientes assintomáticos com infarto agudo do miocárdio (IAM) recente. (*USP DI, 1996, p. 2071*)

A maior porcentagem dos efeitos arritmogênicos ocorre em pacientes com taquicardia ventricular sustentada; novas taquicardias ocorreram em 2% dos pacientes. (*AHFS, 1990, p. 823*)

Digitálicos (Digoxina, Digitoxina)

Indicações terapêuticas: Arritmias atriais (fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia atrial paroxística).

Efeito rebote:

Arritmias atriais (nos adultos, as arritmias mais frequentes são as extrassístoles, ocorrendo comumente a taquicardia atrial paroxística; nas crianças, as arritmias atriais são as mais comuns, com os ritmos ectópicos atriais e a taquicardia atrial paroxística, sendo raras as arritmias ventriculares). (*USP DI, 1996, p. 1222; AHFS, 1990, p. 764, 765*)

Flecainida

Indicações terapêuticas: Arritmias ventriculares (taquicardia ventricular, contrações ventriculares prematuras).

Efeito rebote:

Arritmias ventriculares novas ou exacerbadas (taquiarritmias ventriculares, dependentes da dose e potencialmente mortais). (*USP DI, 1996, p. 1468*)

Taquiarritmias ventriculares novas ou exacerbações de antigas; aumento da frequência de complexos ventriculares prematuros. (*AHFS, 1990, p. 836*)

Lidocaína (*antiarrítmico, vasodilatador, anestésico local*)

Indicações terapêuticas: Arritmias ventriculares.

Efeito rebote:

Arritmias cardíacas. (*USP DI, 1996, p. 1902; AHFS, 1990, p. 1855*)

Autor(es): Jernbeck J; Samuelson EU / Instituição: Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden. / Título: Effects of lidocaine and calcitonin gene-related peptide (CGRP) on isolated human radial arteries. / Fonte: *J Reconstr Microsurg.* 1993 Sep. 9(5). P 361-5. / Resumo: Lidocaína, quando injetada em artérias radiais, produz vasodilatação em altas concentrações iniciais e vasoconstrição de rebote conforme as concentrações séricas vão diminuindo. / UI:94133210

Mexiletina

Indicações terapêuticas: Arritmias ventriculares (contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular, etc.).

Efeito rebote:

Batimentos cardíacos rápidos ou irregulares (contrações ventriculares prematuras); exacerbação das arritmias ventriculares, incluindo “*torsade de pointes*”. (*USP DI, 1996, p. 2070*)

Moricizina

Indicações terapêuticas: Tratamento das arritmias ventriculares.

Efeito rebote:

Taquiarritmias ventriculares. (*USP DI, 1996, p. 2108*)

Procainamida

Indicações terapêuticas: Arritmias cardíacas.

Efeito rebote:

Batimentos cardíacos rápidos ou irregulares (taquicardia ventricular). (*USP DI, 1996, p. 2472; AHFS, 1990, p. 856*)

Propafenona

Indicações terapêuticas: Arritmias cardíacas (ventricular e supraventricular).

Efeito rebote:

Em aproximadamente 5% dos pacientes, observaram-se novas arritmias ou exacerbações das arritmias ventriculares antigas; novas insuficiências cardíacas congestivas ou exacerbações das insuficiências cardíacas congestivas antigas em 1% dos pacientes; bloqueios do primeiro, segundo e terceiro grau em 2,5%, 0,6% e 0,2% respectivamente. Taquicardia ventricular foi observada frequentemente. (*USP DI, 1996, p. 2495*)

Quinidina

Indicações terapêuticas: Arritmias cardíacas (taquicardia ventricular paroxística, contrações ventriculares prematuras, etc.)

Efeito rebote:

Ritmos idioventriculares (incluindo fibrilação e taquicardia ventricular), taquicardia paradoxal, batimentos ventriculares ectópicos. (*USP DI, 1996, p. 2529*)

Similitude na Farmacologia

Taquicardia e fibrilação ventricular paroxística; contrações prematuras ventriculares. (AHFS, 1990, p. 867)

Tocainida

Indicações terapêuticas: Arritmias ventriculares (contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular).

Efeito rebote:

Batimentos cardíacos irregulares (contrações ventriculares prematuras). (USP DI, 1996, p. 2891)

Incremento nas arritmias ventriculares, contrações ventriculares prematuras e fibrilação ventricular. (AHFS, 1990, p. 874)

Drogas antianginosas

Amlodipina

Indicações terapêuticas: Angina de peito clássica (angina estável crônica ou angina associada ao esforço).

Efeito rebote:

Dor torácica (angina pectoris). (USP DI, 1996, p. 87)

Bloqueadores beta-adrenérgicos (Atenolol; Propranolol; Timolol, etc.)

Indicações terapêuticas: Angina de peito clássica.

Efeito rebote:

Dor torácica (a suspensão abrupta de um beta-bloqueador pode causar exacerbação da angina). (USP DI, 1996, p. 579)

A cessação súbita do tratamento para angina de peito com *Propranolol* aumenta a frequência, a duração e a severidade dos episódios de angina, frequentemente no prazo de 24 horas. Estes episódios são instáveis e não respondem à nitroglicerina. (AHFS, 1990, p. 861, 871)

Autor(es): Frishman WH; Klein N; Strom J; Cohen MN; Shamooh H; Willens H; Klein P; Roth S; Iorio L; LeJemtel T; Pollack S; Sonnenblick EH / Título: Comparative effects of abrupt withdrawal of propranolol and verapamil in angina pectoris. / Fonte: *Am J Cardiol.* 1982 Nov. 50(5). P 1191-5. / Resumo: Estudo comparativo do efeito rebote, após a suspensão abrupta de um longo tratamento (três meses) com propranolol ou verapamil, em pacientes com angina pectoris, no qual se observou ausência de efeito rebote com o uso de verapamil e exacerbação severa da crise anginal após a suspensão de propranolol em 10% dos pacientes. O aumento das catecolaminas plasmáticas durante exercício foi significativamente maior com propranolol do que com verapamil. / UI:83045452

Autor(es): Walker PR; Marshall AJ; Farr S; Bauminger B; Walters G; Barritt DW / Título: Abrupt withdrawal of atenolol in patients with severe angina. Comparison with the effects of treatment. / Fonte: *Br Heart J.* 1985 Mar. 53(3). P 276-82. / Resumo: Os efeitos da suspensão abrupta do tratamento com atenolol foram estudados em 20 pacientes com angina de peito estável, admitidos no hospital para realizar arteriografia coronária. Durante 144 horas após a suspensão da droga, não foram observados sérios problemas coronários. Arritmias importantes não foram observadas no ambulatório de monitoramento eletrocardiográfico. Não houve alteração na concentração de catecolaminas ou na aceleração do ritmo cardíaco, sugerindo que o rebote

Similitude na Farmacologia

adrenérgico estava ausente ou era insignificante. Eventos coronários catastróficos, após a suspensão de beta-bloqueadores, ocorrem quase que exclusivamente com o uso de propranolol, em pacientes com angina estável. Este estudo mostrou que em paciente com angina estável, a suspensão abrupta de atenolol apresenta mínimas consequências clínicas. / UI:85122367

Autor(es): Egstrup K / Instituição: Department of Cardiology, Odense University Hospital, Denmark. / Título: Silent ischemia and beta-blockade. / Fonte: *Circulation*. 1991 Dec. 84(6 Suppl). P VI84-92. / **Resumo:** Num estudo de monitoramento eletrocardiográfico de pacientes com angina silenciosa, com o uso de beta-bloqueadores, observou-se efeito positivo na diminuição da duração e frequência destes episódios. O efeito é mais pronunciado pela manhã, quando a frequência de isquemia é maior, tendo como mecanismo de ação a diminuição da demanda de oxigênio. A suspensão abrupta dos beta-bloqueadores está associada a um incremento rebote na atividade isquêmica. / UI:92069892

Bloqueadores dos canais de cálcio (Diltiazem; Nifedipina; Verapamil)

Indicações terapêuticas: Angina de peito clássica (angina estável crônica ou angina associada ao esforço).

Efeito rebote:

Dor torácica (que pode aparecer 30 minutos após a administração, relacionada com a taquicardia reflexa). (*USP DI*, 1996, p. 695)

Aumento na frequência, intensidade e duração da angina podem ocorrer durante o início do tratamento com *Nifedipina*. (*AHFS*, 1990, p. 851)

Autor(es): Lette J; Gagnon RM; Lemire JG; Morissette M / Título: Rebound of vasospastic angina after cessation of long-term treatment with nifedipine. / Fonte: *Can Med Assoc J*. 1984 May 1. 130(9). P 1169-71, 1174. / **Resumo:** Apesar do reconhecido benefício no tratamento da angina vasoespástica pelos antagonistas de cálcio (nifedipina), com a interrupção abrupta do tratamento observa-se angina de rebote, com aumento da frequência e da duração das crises. Este efeito ocorre entre 2 a 5 dias após o tratamento ser interrompido, não sendo conhecido o mecanismo responsável por este fenômeno de rebote. / UI:84180255

Autor(es): Martsevich SY; Koutishenko N; Metelitsa VI / Instituição: Department of Preventive Pharmacology, Research Centre for Preventive Medicine of Russia, Moscow. / Título: Withdrawal phenomenon after abrupt cessation of nifedipine in stable angina pectoris. / Fonte: *Int J Cardiol*. 1993 Dec 31. 42(3). P 298-301. / **Resumo:** Investigando-se o efeito da suspensão abrupta da nifedipina, após a administração regular durante cinco semanas em sete pacientes com angina pectoris estável, observou-se um decréscimo rebote na tolerância por exercícios e um incremento na indução da isquemia do miocárdio por exercícios, registrados no primeiro dia após a suspensão da droga. / UI:94186275

Nitratos - Nitroglicerina

Indicações terapêuticas: Angina de peito clássica.

Efeito rebote:

Pacientes que utilizam a *Nitroglicerina* por longo tempo reportam ataques de angina mais frequentes do que os usuais. (*AHFS*, 1990, p. 959)

Autor(es): Rehnqvist N / Título: Tolerance development during transdermal administration of nitroglycerin in angina pectoris. / Fonte: *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986. 59 Suppl 6P 113-5. / **Resumo:** Nitroglicerina transdérmica tem sido utilizada em pacientes com angina pectoris e em pacientes com insuficiência cardíaca. Os melhores efeitos da droga ocorrem durante as primeiras 12 horas após a administração da mesma e vão diminuindo com o uso prolongado. Tolerância ocorre

Similitude na Farmacologia

raramente e nunca é absoluta. Além disso, o fenômeno rebote ocorre quando a terapia com nitroglicerina é suspensa. / UI:87072701

Autor(es): Rehnqvist N; Olsson G; Engvall J; Rosenqvist U; Nyberg G; Aberg A; Ulvenstam G; Uusitalo A; Keyrilainen O; Reinikainen P; et al / Instituição: Danderyd Hospital, Sweden. / Título: Abrupt withdrawal of isosorbide-5-mononitrate in Durules (Imdur) after long term treatment in patients with stable angina pectoris. / Fonte: *Eur Heart J*. 1988 Dec. 9(12). P 1339-47. / Resumo: A suspensão de nitratos com posterior fenômeno rebote, foi observada num estudo de seis semanas de duração, em 32 pacientes com angina de peito estável. Após duas semanas de tratamento, três pacientes apresentaram severos sintomas anginosos, necessitando hospitalização, quando a terapia foi suspensa abruptamente. A suspensão abrupta da droga não é recomendada, porque possibilita a exacerbação severa de sintomas anginosos, apesar do fenômeno rebote não estar claramente compreendido. / UI:89153136

Autor(es): Thadani U / Instituição: Department of Medicine, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City 73190. / Título: Role of nitrates in angina pectoris. / Fonte: *Am J Cardiol*. 1992 Sep 24. 70(8). P 43B-53B. / Resumo: O uso de terapia intermitente com nitratos (nitroglicerina) para angina pectoris causa tolerância à droga e fenômeno rebote. Aplicando-se um tratamento ininterrupto por 10-12 horas diárias, com incremento de exercícios por 8-12 horas, observou-se um aumento rebote dos ataques anginosos nos intervalos sem a droga. Se administrada a primeira dose pela manhã e a segunda dose 7 horas após, com incremento de exercícios por até 12 horas, não se observou fenômeno rebote durante o período de diminuição dos níveis de nitrato noturno e nas primeiras horas da manhã. Conclui-se, com isto, que o tratamento ininterrupto com nitratos pode causar fenômeno rebote, quando a droga é interrompida. / Refs: 67. / UI:92411176

Autor(es): Thadani U; de Vane PJ / Instituição: Cardiovascular Section, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City 73104. / Título: Efficacy of isosorbide mononitrate in angina pectoris. / Fonte: *Am J Cardiol*. 1992 Nov 27. 70(17). P 67G-71G. / Resumo: O rápido desenvolvimento de tolerância tem limitado a aplicabilidade dos nitratos por longo tempo em pacientes com angina pectoris estável crônica. Com o uso ininterrupto dos nitratos observou-se, clinicamente, mais fenômenos rebote do que com o tratamento intermitente. Refs: 14. / UI:93080133

Autor(es): Frishman WH / Instituição: Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center, Bronx, New York. / Título: Tolerance, rebound, and time-zero effect of nitrate therapy. / Fonte: *Am J Cardiol*. 1992 Nov 27. 70(17). P 43G-47G; discussion 47G-48G. / Resumo: Neste estudo, observou-se que quando o tratamento para angina pectoris com nitratos é descontinuado, alguns pacientes apresentam exacerbação ou rebote dos sintomas anginosos e piora da tolerância por exercícios no final do período sem a droga. / UI:93080129

Autor(es): Ferratini M / Instituição: Department of Cardiology, Niguarda Hospital, Milan, Italy. / Título: Risk of rebound phenomenon during nitrate withdrawal. / Fonte: *Int J Cardiol*. 1994 Jun 15. 45(2). P 89-96. / Resumo: Neste trabalho observaram-se as diferentes estratégias para que se evite a ocorrência de tolerância no uso crônico dos nitratos no tratamento da angina pectoris. O tratamento intermitente, como melhor método para prevenir tolerância, incrementa o problema do fenômeno rebote nos períodos em que a droga é suspensa. O perigo do rebote pode ser reduzido pela administração concomitante de outras drogas antianginosas (beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio) nos períodos de declínio da concentração sanguínea dos nitratos. / Refs: 56. / UI:95048925

Autor(es): Held P; Olsson G / Instituição: Astra Hassle AB, Molndal, Sweden. / Título: The rationale for nitrates in angina pectoris. / Fonte: *Can J Cardiol*. 1995 Apr. 11 Suppl BP 11B-13B. / Resumo: No tratamento da angina pectoris com nitratos podem ocorrer complicações cardíacas devido ao fenômeno rebote secundário à suspensão da droga. / UI:95245914

Autor(es): Martsevich SY; Koutishenko N; Metelitsa VI / Instituição: Department of Preventive Pharmacology, Research Centre for Preventive Medicine of Russia, Moscow. / Título: Abrupt

Similitude na Farmacologia

cessation of short-term continuous treatment with isosorbide dinitrate may cause a rebound increase in silent myocardial ischaemia in patients with stable angina pectoris. / Fonte: *Heart*. 1996 May. 75(5). P 447-50. / **Resumo:** Através do monitoramento eletrocardiográfico por Holter, examinaram-se os efeitos da interrupção abrupta do tratamento com nitrato, em pacientes com angina pectoris estável. Observou-se que quando o tratamento foi suspenso, ocorreu um significativo aumento na duração e na frequência dos episódios de isquemia miocárdica. Concluiu-se que a cessação abrupta do tratamento contínuo com nitratos por um pequeno período, em pacientes com angina severa (classe III), pode causar um incremento rebote na isquemia miocárdica, que é predominantemente silencioso. / UI:96263238

Drogas antihipertensivas

Autor(es): Willette RN; Punnen S; Krieger AJ; Sapru HN / Título: Hypertensive response following stimulation of opiate receptors in the caudal ventrolateral medulla. / Fonte: *Neuropharmacology*. 1984 Apr. 23(4). P 401-6. / **Resumo:** Na estimulação dos receptores opiáceos dos sítios vasodepressores da medula ventrolateral de ratos com agonista opiáceo (DAME), observou-se um incremento na pressão arterial e no ritmo cardíaco, por uma ativação simpática. Estes efeitos foram completamente abolidos com bloqueador alfa-adrenérgico (fentolamina) e revertidos pela administração de naloxona. A reversão da pressão arterial com naloxona (hipotensão) foi acompanhada por uma inesperada hipertensão “rebote”. / UI:84220048

Autor(es): Grossman E; Messerli FH / Instituição: Department of Internal Medicine, Ochsner Clinic, New Orleans, La. / Título: High blood pressure. A side effect of drugs, poisons, and food. / Fonte: *Arch Intern Med*. 1995 Mar 13. 155(5). P 450-60. / **Resumo:** Existe uma variedade de agentes terapêuticos que podem induzir um aumento da pressão arterial. Estes agentes aumentam a pressão arterial causando retenção de sódio e expansão do volume extracelular, ativando, direta ou indiretamente, o sistema nervoso simpático. Alguns agentes atuam diretamente no músculo liso arteriolar, causando vasoconstrição. Para alguns agentes, o mecanismo de elevação pressórica é desconhecido. Paradoxalmente, alguns agentes usados para diminuir a pressão arterial podem aumentar a pressão arterial. O incremento rebote da pressão arterial ocorre após a descontinuação do uso da droga. Geralmente, estes incrementos da pressão arterial são pequenos e transitórios; algumas vezes, severas hipertensões envolvendo encefalopatias, ataques cardíacos e insuficiências renais irreversíveis também são descritas. Aconselha-se avaliar o tratamento de cada paciente, para identificar aqueles que induzam hipertensão e prevenir estes problemas. Neste trabalho revisaram-se os diversos agentes hipertensores e seus mecanismos de ação. / Refs: 183. / UI:95168938

Agonistas alfa2-adrenérgicos centrais (*Clonidina, Guanabenz, Guanfacina, Metildopa, Rilmenidina*)

Indicações terapêuticas: Hipertensão arterial.

Efeito rebote:

Hipertensão arterial (com a *Clonidina* a hipertensão de rebote costuma ocorrer após a suspensão abrupta da medicação, sendo sintomática em 5 a 20% dos pacientes). (*USP DI, 1988, p. 713, 1224, 1519; USP DI, 1996, p. 885, 1567*)

Hiperatividade simpática, com hipertensão rebote, pode ocorrer no período de dois a sete dias após a suspensão abrupta da *Guanfacina*, com risco maior na vigência do uso de doses maiores que 4mg por dia. (*USP DI, 1996, p. 1576*)

A suspensão abrupta da *Clonidina* oral resulta num rápido (8-24 horas após) incremento das pressões arteriais sistólica e diastólica, não estando bem determinado o seu mecanismo.

Similitude na Farmacologia

Com o uso da *Clonidina* transdérmica surgiu uma severa hipertensão de rebote 36-72 horas após a suspensão do tratamento. Quando se suspende o tratamento no pré-operatório, a hipertensão de rebote ocorre durante ou após a cirurgia. Com o *Guanabanzo*, em 33% dos pacientes ocorre um rápido e importante acréscimo nas pressões sistólica e diastólica após a suspensão da medicação, permanecendo por vários dias. (AHFS, 1990, p. 912, 913, 921, 940)

Autor(es): Gan EK; Abdul Sattar MZ / Título: Effect of acute and subacute treatment of clonidine on blood pH, PCO₂ and PO₂ in mice. / Fonte: *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1982 Nov-Dec. 9(6). P 675-7. / Resumo: Após o tratamento de ratos com clonidina, com uma única injeção e com a administração contínua por cinco semanas, mediu-se o pH, a PCO₂ e a PO₂ sanguíneas. A única injeção de clonidina nada alterou, mas o tratamento contínuo por cinco semanas abaixou o pH sanguíneo e a PCO₂, além de aumentar a PO₂ sanguínea, sugerindo acidose. A acidose pode ser atribuída à hipertensão rebote, como resultado da suspensão do tratamento com clonidina. / UI:83156398

Autor(es): Taira CA; Celuch SM; Enero MA / Título: Effects of acute and short-term treatment with antihypertensive drugs in sinoaortic denervated rats. / Fonte: *Gen Pharmacol*. 1983. 14(6). P 657-61. / Resumo: A denervação do seio aórtico (DSA) produz um incremento da pressão arterial sistólica (PAS). Metildopa induz efetiva ação hipotensiva em ratos com DSA. A suspensão da droga em ratos com DSA, após o primeiro tratamento, não foi abrupta e a hipotensão persistiu por vários dias; mas após o segundo tratamento a suspensão da droga induziu uma rápida hipertensão rebote. Os resultados sugeriram que DSA aumenta a resposta dos agentes hipotensivos. / UI:84109477

Autor(es): Jain AK; Hiremath A; Michael R; Ryan JR; McMahan FG / Título: Clonidine and guanfacine in hypertension. / Fonte: *Clin Pharmacol Ther*. 1985 Mar. 37(3). P 271-6. / Resumo: Estudou-se o efeito da guanfacina e da clonidina em 42 pacientes hipertensos. Para determinar a incidência de hipertensão rebote, os pacientes foram hospitalizados. Embora a pressão sanguínea e o ritmo cardíaco elevaram-se significativamente em ambos os grupos, a mudança com a suspensão da clonidina foi maior e ocorreu mais cedo (2º dia) do que após a suspensão da guanfacina (4º dia). Quarenta por cento dos pacientes que receberam guanfacina e 64% dos que receberam clonidina apresentaram elevação na pressão diastólica de mais de 10 mmHg. Observou-se aumento dos níveis de catecolaminas urinários em ambos os grupos, após a suspensão das drogas. / UI:85125602

Autor(es): Reid JL / Título: Central alpha 2 receptors and the regulation of blood pressure in humans. / Fonte: *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985. 7 Suppl 8P S45-50. / Resumo: Clonidina e guanabanzo, hipotensores de ação central (agonistas dos receptores adrenérgicos alfa-2), causam, comumente, hipertensão rebote. Seus análogos mais recentes, com receptores alfa-2 bastante seletivos, talvez causem menos efeitos rebote. / UI:86090491

Autor(es): Campbell BC; Reid JL / Título: Regimen for the control of blood pressure and symptoms during clonidine withdrawal. / Fonte: *Int J Clin Pharmacol Res*. 1985. 5(4). P 215-22. / Resumo: A suspensão abrupta do agente antihipertensivo de ação central clonidina está associada com uma elevada incidência de hipertensão rebote e taquicardia, com sintomas de grande atividade simpática e aumento da excreção de catecolaminas. A suspensão gradual de clonidina é bem recomendada, mas nem sempre evita a reação rebote. Para se evitar este efeito rebote recomenda-se um regime com prazosin, atenolol e clordiazepóxido, para anular os efeitos periféricos e centrais dos agonistas alfa 2-adrenérgicos centrais. / UI:86032534

Autor(es): Klein C; Morton N; Kelley S; Metz S / Título: Transdermal clonidine therapy in elderly mild hypertensives: effects on blood pressure, plasma norepinephrine and fasting plasma glucose. / Fonte: *J Hypertens Suppl*. 1985 Dec. 3(4). P S81-4. / Resumo: Num estudo com 20 pacientes (60-74 anos) observou-se o efeito do tratamento com clonidina transdérmica para hipertensão arterial suave (pressão diastólica de 90-104 mmHg). Dezesete pacientes (85%) responderam positivamente à terapêutica (pressão arterial diastólica inferior a 90 mmHg ou

Similitude na Farmacologia

diminuição de mais de 5 mmHg). Um pequeno incremento da glicose plasmática (20mg/dl) foi observado. Ocorreu decréscimo na concentração de catecolaminas plasmáticas. Quatro pacientes (20%) apresentaram hipertensão de rebote após a descontinuação da terapia. / UI:86170864

Autor(es): Leckman JF; Ort S; Caruso KA; Anderson GM; Riddle MA; Cohen DJ / Título: Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine. Behavioral, cardiovascular, and neurochemical effects. / Fonte: *Arch Gen Psychiatry*. 1986 Dec. 43(12). P 1168-76. / Resumo: Estudaram-se os efeitos cardiovasculares e neurológicos após a suspensão abrupta do tratamento com clonidina em sete pacientes com Síndrome de Tourette. Observou-se aumento da agitação motora, da pressão arterial e do ritmo cardíaco no período de 72 horas após a suspensão abrupta da clonidina. Os níveis de epinefrina e norepinefrina urinários, 3 metoxi-4-hidroxifenilglicol sanguíneo e ácido homovalínico sanguíneo aumentaram neste período. / UI:87047970

Autor(es): Franklin SS; Tonkon MJ; Kirschenbaum MA; Dobak JD / Instituição: UCLA Center for the Health Sciences, School of Medicine 90024. / Título: Randomized, double-blind comparison of transdermal clonidine with oral propranolol. / Fonte: *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987. 10 Suppl 12P S244-7. / Resumo: O efeito antihipertensivo da clonidina transdérmica vs. propranolol oral foi avaliado em 32 pacientes com hipertensão essencial. Não foram relatados sintomas de rebote após a suspensão súbita da clonidina.

Autor(es): Jarrott B; Lewis SJ; Doyle AE; Louis WJ / Instituição: Department of Medicine, University of Melbourne, Austin Hospital, Heidelberg, Victoria, Australia. / Título: Effects of continuous infusions (10 days) and cessation of infusions of clonidine and rilmenidine (S 3341) on cardiovascular and behavioral parameters of spontaneously hypertensive rats. / Fonte: *Am J Cardiol*. 1988 Feb 24. 61(7). P 39D-44D. / Resumo: Num estudo comparativo entre clonidina e rilmenidina (S3341) com infusão contínua das drogas durante 10 dias observou-se os efeitos cardiovasculares em ratos com hipertensão espontânea. As mudanças nos parâmetros, após a cessação da infusão foram anotadas. Com a suspensão da clonidina ocorreu taquicardia, hipertensão rebote e outras respostas cardiovasculares e neurológicas (REM, síndrome de abstinência opiácea). Com a suspensão da rilmenidina também ocorreram alguns distúrbios semelhantes. / UI:88147806

Bloqueadores beta-adrenérgicos (*Atenolol; Labetalol, Pindolol, Propranolol; Timolol, etc.*)

Indicações terapêuticas: Hipertensão arterial.

Efeito rebote:

Hipertensão arterial (as doses excessivas de certos beta-bloqueadores podem causar taquicardia e hipertensão arterial, em uma ou duas horas após a ingestão, devido à atividade simpaticomimética intrínseca ou atividade agonista parcial, que é a capacidade para produzir, simultaneamente, uma fraca estimulação dos receptores beta-adrenérgicos; no entanto, o significado desta propriedade não está esclarecido). (*USP DI, 1996, p. 579*)

Hipertensão severa foi observada em alguns pacientes esquizofrênicos que receberam grandes doses de *Propranolol* (utilizado como ansiolítico). Não é aconselhável suspender abruptamente o tratamento para hipertensão com *Timolol*. Com a suspensão do *Labetalol* foi observada hipertensão de rebote. (*AHFS, 1990, p. 861, 871, 934*)

Hidralazina (*vasodilatador*)

Indicações terapêuticas: Hipertensão arterial.

Efeito rebote:

A resposta pressórica paradoxal (hipertensão arterial) tem sido reportada. (*AHFS, 1990, p. 929*)

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) (*Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, etc.*)

Indicações terapêuticas: Hipertensão arterial.

Efeito rebote:

Autor(es): Lee RM; Wang H; Smeda JS / Instituição: Department of Anaesthesia, McMaster University, Hamilton, Ontario. / Título: Effects of perindopril on hypertension and stroke prevention in experimental animals. / Fonte: *Can J Cardiol.* 1994 Nov. 10 Suppl DP 33D-36D. / Resumo: Estudo do perindopril (inibidor da ECA) nas alterações da pressão arterial em ratos hipertensos segundo o período de administração da droga. Observou-se que a magnitude da hipertensão rebote, após a suspensão do tratamento, é inversamente proporcional à duração do tratamento. / UI:95041894

Autor(es): Chen DG; Jin XQ; Wang HJ; Chen SC / Instituição: Hypertension Division, First Affiliated Hospital, Fujian Medical College, Fuzhou, People's Republic of China. / Título: Mechanisms responsible for sustained hypotension after captopril treatment. / Fonte: *J Hypertens.* 1995 Oct. 13(10). P 1113-21. / Resumo: Neste estudo com ratos hipertensos, observou-se a atuação do tratamento com captopril (inibidor da ECA) e de sua suspensão na alteração dos níveis pressóricos. A suspensão do tratamento resultou num rápido aumento rebote da pressão arterial sistólica para níveis próximos aos anteriores do tratamento, no grupo com baixas doses da droga. / UI:96162512

Autor(es): Lan L; Di Nicolantonio R; Bramich C; Morgan TO / Instituição: Department of Physiology, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia. / Título: Brief treatment of SHR with an ACE inhibitor fails to cause long-term normotension but markedly increases mortality. / Fonte: *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1995 Dec. 22 Suppl 1P S345-6. / Resumo: O efeito de três doses de perindopril (inibidor da ECA) na pressão arterial foi observado em ratos espontaneamente hipertensos. Doses elevadas, administradas por um período de 4 a 20 semanas, resultou numa significativa hipertensão rebote, acima dos níveis pressóricos prévios ao tratamento. / UI:96240835

Inibidores da MAO (*Isocarboxazida, Fenelzina, Tranilcipromina*)

Indicações terapêuticas: Além do principal efeito antidepressivo, apresentam um efeito hipotensor, provavelmente pela inibição dos centros vasomotores centrais.

Efeito rebote:

Crises hipertensivas. (*USP DI, 1996, p. 262; AHFS, 1990, p. 1151*)

Nitratos - Nitroglicerina

Indicações terapêuticas: Hipertensão arterial.

Efeito rebote:

Pacientes fazendo uso de *Nitroglicerina* cronicamente relatam efeito rebote nos parâmetros hemodinâmicos após a suspensão da droga. (*AHFS, 1990, p. 959*)

Autor(es): Olivari MT; Carlyle PF; Levine TB; Cohn JN / Título: Hemodynamic and hormonal response to transdermal nitroglycerin in normal subjects and in patients with congestive heart failure. / Fonte: *J Am Coll Cardiol.* 1983 Nov. 2(5). P 872-8. / Resumo: Neste trabalho avaliaram-se as respostas hemodinâmicas e hormonais ao uso da nitroglicerina em nove pacientes com insuficiência cardíaca congestiva severa e em nove sujeitos normais. Nos indivíduos normais, observou-se uma vasodilatação periférica acompanhada de estimulação reflexa simpática, refletindo-se num incremento do ritmo cardíaco e aumento das catecolaminas plasmáticas. Nos pacientes cardíacos, a nitroglicerina manteve constantes efeitos hemodinâmicos após 30 minutos da aplicação, permanecendo uniforme por 6 horas. Ocorreu decréscimo nas pressões de enchimento

Similitude na Farmacologia

dos ventrículos direito e esquerdo. Com a suspensão da nitroglicerina, todos os pacientes apresentaram decréscimo no índice cardíaco e um aumento, acima dos valores controle nas pressões arterial e pulmonar e na resistência vascular periférica. / UI:84033701

Autor(es): Bauer JA; Fung HL / Instituição: Department of Pharmaceutics, State University of New York at Buffalo 14260. / Título: Pharmacodynamic models of nitroglycerin-induced hemodynamic tolerance in experimental heart failure. / Fonte: *Pharm Res.* 1994 Jun. 11(6). P 816-23. / Resumo: A terapêutica contínua com nitratos apresenta como limitação a produção de tolerância farmacológica. O mecanismo deste fenômeno não está bem esclarecido, mas sabe-se que envolve compensação fisiológica através de vasoconstrição. Observa-se elevação rebote da pressão diastólica (enchimento) no ventrículo esquerdo (LVEDP) após a suspensão abrupta da NTG. / UI:95023581

Autor(es): Cloarec-Blanchard L; Funck-Brentano C; Carayon A; Jaillon P / Instituição: Clinical Pharmacology Unit, Saint-Antoine University Hospital, Paris, France. / Título: Rapid development of nitrate tolerance in healthy volunteers: assessment using spectral analysis of short-term blood pressure and heart rate variability. / Fonte: *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994 Aug. 24(2). P 266-73. / Resumo: Nitratos (NTG) são utilizados como vasodilatadores e hipotensores; seus efeitos foram analisados em onze pacientes cardíacos, recebendo rápida infusão intravenosa e aplicação por emplastro (transdérmica). O máximo decréscimo da pressão arterial sistólica foi 38 +/- 8 mmHg após a NTG transdérmica. Com a remoção da NTG transdérmica ocorreu um significativo rebote hipertensivo, com um incremento de 70 +/- 51% (p < 0,05 vs. baseline). / UI:95057133

Nitroprussiato de sódio (*reductor da carga cardíaca, vasodilatador*)

Indicações terapêuticas: Hipertensão arterial.

Efeito rebote:

Observa-se hipertensão severa rebote, com a descontinuação da administração de uma infusão utilizada para produzir hipotensão controlada durante a cirurgia. (*USP DI, 1996, p. 2192; AHFS, 1990, p. 954*)

Autor(es): Karam J; Pouard P; Fiemeyer A; Mauriat P; Dubuit C / Título: [Sodium nitroprusside in hypothermic surgery under extracorporeal circulation] / Fonte: *Cah Anesthesiol.* 1984 Oct. 32(6). P 473-80. / Resumo: Num estudo prospectivo feito com 15 pacientes que receberam NPS e cinco pacientes-controle, NPS mostrou-se eficaz para diminuir a resistência arterial sistêmica e causar hipotensão em condições de hipotermia, ocorrendo um efeito rebote após 45 minutos da sua suspensão. / UI:85151251

Autor(es): Fahmy NR; Gavras HP / Título: Impact of captopril on hemodynamic and hormonal effects of nitroprusside. / Fonte: *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985 Sep-Oct. 7(5). P 869-74. / Resumo: Após a cessação da infusão de nitroprussiato em sete pacientes, ocorreu um rebote hipertensivo juntamente com um significativo aumento na resistência vascular sistêmica, associados com a elevação da atividade da renina plasmática e da concentração de catecolaminas e aldosterona. Em contraste, no tratamento dos pacientes com captopril, não ocorreu rebote hemodinâmico. / UI:86012850

Autor(es): Bernard JM; Pinaud M; Francois T; Babin M; Macquin-Mavier I; Letenneur J / Instituição: Departement d'Anesthesie-Reanimation Chirurgicale, Hotel-Dieu, Nantes, France. / Título: Deliberate hypotension with nicardipine or nitroprusside during total hip arthroplasty. / Fonte: *Anesth Analg.* 1991 Sep. 73(3). P 341-5. / Resumo: Durante estudo comparativo entre nicardipina e nitroprussiato, para induzir hipotensão na artroplastia, observou-se hipertensão de rebote após 10 e 20 minutos da descontinuação da infusão de nitroprussiato. Esta hipertensão de rebote ocorre pelo efeito vasoconstritivo da angiotensina II e das catecolaminas, que tiveram um incremento na sua concentração sérica. / UI:91328463

Similitude na Farmacologia

Autor(es): Abdulatif M / Instituição: Department of Anaesthesia, King Fahad University Hospital, Al-Khobar, Saudi Arabia. / Título: Sodium nitroprusside induced hypotension: haemodynamic response and dose requirements during propofol or halothane anaesthesia. / Fonte: *Anaesth Intensive Care*. 1994 Apr. 22(2). P 155-60. / **Resumo:** Durante indução de hipotensão cirúrgica por infusão contínua de nitroprussiato de sódio, observou-se decréscimo de 60-65 mmHg na pressão arterial média, com hipertensão de rebote após a suspensão do NPS. / UI:94270546

Autor(es): Larsen R; Kleinschmidt S / Instituição: Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin der Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar. / Título: [Controlled hypotension] / Fonte: *Anaesthesist*. 1995 Apr. 44(4). P 291-308. / **Resumo:** Na indução da hipotensão cirúrgica, na qual se espera reduzir 50-60 mmHg na pressão arterial média em indivíduos normotensos, são utilizados vasodilatadores de ação curta e rápida (nitroprussiato, nitroglicerina, urapidil), que causam hipertensão rebote como efeito secundário. / UI:95305295

Pargilina (inibidor da MAO)

Indicações terapêuticas: Hipertensão arterial.

Efeito rebote:

Como sintomas de possível crise hipertensiva rebote observam-se dor no peito severa, pupilas dilatadas, febre, dor de cabeça severa, aumento da fotossensibilidade ocular, náuseas e vômitos, pescoço rígido ou dolorido. (*USP DI*, 1988, p. 1716)

Prostaglandina A₁(ação vasodilatadora)

Indicações terapêuticas: Pré-eclâmpsia (hipertensão da gravidez).

Efeito rebote:

Autor(es): Topozada MK; Shaala SA; Moussa HÁ / Título: Therapeutic use of PGA1 infusions in severe pre-eclampsia - a major clinical potential. / Fonte: *Clin Exp Hypertens B*. 1983. 2(2). P 217-32. / **Resumo:** Num estudo piloto com infusão intravenosa de prostaglandina renal A1 (PGA1), em 30 pacientes com pré-eclâmpsia severa, observou-se efeitos positivos na normalização da pressão arterial, aumento marcante da função renal e sucesso na indução do trabalho de parto. Numa infusão adequada (0,5 microgram/kg/min) por 12 horas, observou-se boa resposta hipotensiva e hipertensão rebote após a suspensão da droga; aumentando-se o tempo de infusão o efeito rebote diminuiu. / UI:83259844

Drogas para hipertensão arterial pulmonar

Óxido nítrico (NO)

Indicações terapêuticas: Hipertensão pulmonar.

Efeito rebote:

Autor(es): Lindberg L; Sjoberg T; Ingemansson R; Steenb S / Instituição: Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital of Lund, Lund, Sweden. / Título: Inhalation of nitric oxide after lung transplantation. / Fonte: *Ann Thorac Surg*. 1996 Mar. 61(3). P 956-62. / **Resumo:** Hipertensão pulmonar é a pior complicação pós-operatória no transplante de pulmão. O efeito da inalação com óxido nítrico (NO) nos índices hemodinâmicos pulmonares foi estudado e comparado com grupo controle, em porcos. Variando a concentração do NO inalado, comparou-se os resultados de cinco porcos após transplante de pulmão e pneumonectomia direita, com cinco porcos-controles após pneumonectomia direita. Os dados hemodinâmicos foram registrados continuamente e o ritmo circulatório foi analisado. A inalação de NO reduz a resistência pulmonar vascular e a pressão arterial pulmonar média em todos os porcos. Com a suspensão da inalação de NO, ocorreu uma

Similitude na Farmacologia

vasoconstrição pulmonar rebote, dose-independente, nos porcos-controles; isto não ocorreu nos porcos transplantados. / UI:96186341

Autor(es): Lavoie A; Hall JB; Olson DM; Wylam ME / Instituição: Department of Medicine and Pediatrics, University of Chicago, Illinois 60637, USA. / Título: Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. / Fonte: *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jun. 153(6 Pt 1). P 1985-7. / Resumo: Os efeitos da descontinuação abrupta da inalação do óxido nítrico (NO), em quatro pacientes com falência respiratória hipoxêmica severa, foram observados neste estudo. Nestes pacientes, após o início da inalação com NO, observou-se um efeito benéfico na redução da pressão arterial pulmonar. Entretanto, durante a descontinuação abrupta da inalação do NO, observou-se uma hipertensão pulmonar severa rebote, cujo mecanismo não está esclarecido. / UI:96279793

Drogas para hipotensão arterial sistêmica (hipertensoras)

Dextran

Indicações terapêuticas: Tratamento do shock hipovolêmico.

Efeito rebote:

Devido à possibilidade de ocorrer importante reação secundária logo após a administração da droga os pacientes devem ser observados atentamente durante os primeiros cinco minutos, com o intuito de se detectar severa hipotensão de rebote. (*AHFS, 1990, p. 1420*)

Dopamina (estimulante cardíaco, vasopressor)

Indicações terapêuticas: Hipotensão aguda.

Efeito rebote:

Hipotensão arterial (em casos severos devemos administrar drogas com propriedades vasoconstritoras semelhantes a norepinefrina). (*USP DI, 1994, p. 1234; AHFS, 1990, p. 620*)

Metaraminol (vasopressor)

Indicações terapêuticas: Hipotensão aguda.

Efeito rebote:

Hipotensão arterial (com o uso prolongado ou após a suspensão da administração observa-se hipotensão recorrente). (*USP DI, 1994, p. 1850*)

Com o uso prolongado pode ocorrer vasodilatação e hipotensão arterial. (*AHFS, 1990, p. 641*)

Agentes cardiotônicos

Nitratos - Nitroglicerina

Indicações terapêuticas: Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva.

Efeito rebote:

Com a suspensão da utilização crônica da droga observou-se infarto agudo do miocárdio (IAM) em pacientes com angina pectoris. (*USP DI, 1996, p. 959*)

Similitude na Farmacologia

Autor(es): Olivari MT; Carlyle PF; Levine TB; Cohn JN / Título: Hemodynamic and hormonal response to transdermal nitroglycerin in normal subjects and in patients with congestive heart failure. / Fonte: *J Am Coll Cardiol*. 1983 Nov. 2(5). P 872-8. / Resumo: Este trabalho avaliou as respostas hemodinâmicas e hormonais ao uso da nitroglicerina em nove pacientes com insuficiência cardíaca congestiva severa e em nove sujeitos normais. Nos indivíduos normais, observou-se uma vasodilatação periférica acompanhada de estimulação reflexa simpática, refletindo-se num incremento do ritmo cardíaco e aumento das catecolaminas plasmáticas. Nos pacientes cardíacos, a nitroglicerina manteve efeitos hemodinâmicos constantes após 30 minutos da aplicação, permanecendo uniforme por 6 horas. Ocorreu decréscimo nas pressões de enchimento dos ventrículos direito e esquerdo. Com a suspensão da nitroglicerina, todos os pacientes apresentaram decréscimo no índice cardíaco e um aumento acima dos valores de controle nas pressões arterial e pulmonar e na resistência vascular periférica. / UI:84033701

Autor(es): Packer M; Medina N; Yushak M; Lee WH / Título: Hemodynamic factors limiting the response to transdermal nitroglycerin in severe chronic congestive heart failure. / Fonte: *Am J Cardiol*. 1986 Feb 1. 57(4). P 260-7. / Resumo: Estudo sobre a utilização da nitroglicerina (TDN) foi realizado em 22 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva severa e crônica. Com a remoção do tratamento, ocorreu decréscimo rebote nos índices cardíacos e incremento rebote na pressão arterial média e na resistência vascular periférica, mas as pressões de enchimento nos ventrículos direito e esquerdo retornaram aos valores anteriores ao tratamento. / UI:86127015

Autor(es): Vogt A; Kreuzer H / Título: [Hemodynamic effect and duration of action of Deponit 10 in patients with congestive heart insufficiency] / Fonte: *Z Kardiol*. 1986. 75 Suppl 3P 86-9. / Resumo: Neste trabalho, investigou-se o efeito hemodinâmico do tratamento com nitroglicerina transdérmica (Deponit 10) em 10 pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Após a suspensão do tratamento, 4 pacientes apresentaram uma deterioração hemodinâmica rebote. A pressão arterial média subiu 4 mmHg acima do valor controle. Após a remoção do emplastro, um fenômeno rebote pode ocorrer especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca severa. / UI:87095979

Autor(es): Bauer JA; Fung HL / Instituição: Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, State University of New York at Buffalo 14260. / Título: Effect of apparent elimination half-life on nitroglycerin-induced hemodynamic rebound in experimental heart failure. / Fonte: *Pharm Res*. 1993 Sep. 10(9). P 1341-5. / Resumo: O rebote hemodinâmico após a suspensão abrupta da terapêutica com nitroglicerina é uma das limitações deste tratamento. Usando-se ratos com insuficiência cardíaca congestiva, infundiu-se NTG por 90 minutos, suspendendo-se abruptamente ou reduzindo-se gradualmente para 20% durante 20 minutos. A suspensão abrupta causou elevação da pressão diastólica (enchimento) no ventrículo esquerdo (LVEDP) em 25% acima dos valores basais, 30-60 minutos após. Uma correlação positiva foi observada entre a redução das porcentagens na LVEDP durante a infusão e a máxima porcentagem rebote nos ratos após a suspensão abrupta. Estes resultados sugerem que NTG induz rebote hemodinâmico, estando este fenômeno explicado pelos mecanismos de compensação neurohormonal. / UI:94052000

Autor(es): Bauer JA; Fung HL / Instituição: Department of Pharmaceutics, State University of New York at Buffalo 14260. / Título: Pharmacodynamic models of nitroglycerin-induced hemodynamic tolerance in experimental heart failure. / Fonte: *Pharm Res*. 1994 Jun. 11(6). P 816-23. / Resumo: A terapêutica contínua com nitratos apresenta como limitação a produção de tolerância farmacológica. O mecanismo deste fenômeno não está bem esclarecido, mas sabe-se que envolve compensação fisiológica através de vasoconstrição. Observa-se elevação rebote da pressão diastólica (enchimento) no ventrículo esquerdo (LVEDP) após a suspensão abrupta da NTG. / UI:95023581

Sulmazol

Indicações terapêuticas: Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva.

Efeito rebote:

Autor(es): Berkenboom GM; Sobolski JC; Depelchin PE; Contu E; Dieudonne PM; Degre SG / Título: Clinical and hemodynamic observations on orally administered sulmazol (ARL115BS) in refractory heart failure. / Fonte: *Cardiology*. 1984. 71(6). P 323-30. / Resumo: No tratamento das insuficiências cardíacas congestivas persistentes, refratárias ao tratamento com digitálicos, diuréticos e nitratos, sulmazol demonstrou uma melhora nas características hemodinâmicas. Após a suspensão do tratamento, observou-se fenômeno rebote. / UI:85124511

Reperusão arterial coronariana

Indicações terapêuticas: Aumentar a perfusão e a função cardíaca.

Efeito rebote:

Autor(es): Buda AJ; Zotz RJ; Pace DP; Krause LC; Turla M / Título: Immediate rebound followed by deterioration of regional left ventricular function with coronary reperfusion. / Fonte: *J Am Coll Cardiol*. 1986 Aug. 8(2). P 333-41. / Resumo: Numa avaliação dos efeitos imediatos e precoces da reperusão arterial coronária estudou-se 29 cachorros anestesiados, no período de 1, 3 e 5 horas de oclusão coronariana, com 5 minutos e 2 horas de reperusão. Imediatamente após a reperusão (5 minutos de reperusão) observou-se um incremento transitório na extensão regional da disfunção cardíaca, resolvendo-se por 2 horas de reperusão coronariana. Este rebote imediato da função cardíaca não está associado com a duração da oclusão coronária, com as variáveis hemodinâmicas ou com o tamanho do infarto anterior. Por conseguinte, no modelo com cães anestesiados, a reperusão da artéria coronariana por uma ou 3 horas produziu um imediato mas transitório aumento na região funcional sistólica do miocárdio. / UI:86279291

Drogas antihiperlipidêmicas (antihipercolesterolêmicas)

Ácido nicotínico (Niacina)

Indicações terapêuticas: Tratamento da hiperlipoproteinemia.

Efeito rebote:

Após a descontinuação da terapia, pode ocorrer um aumento significativo da concentração lipídica sanguínea. (*USP DI, 1996, p. 2168*)

Autor(es): Subissi A; Criscuoli M; Biagi M; Murmann W / Título: Acute effects on plasma lipids in the rat of a new long-acting nicotinic acid derivative: LG 13979. / Fonte: *J Pharm Pharmacol*. 1983 Sep. 35(9). P 571-5. / Resumo: Efeitos na concentração plasmática dos lipídeos, sob o efeito do ácido nicotínico e seus derivados, foram estudados em ratos. Após a administração do ácido nicotínico e do niceritrol, ocorreu efeito rebote com aumento de ácidos graxos livres. / UI:84035627

Clofibrato

Indicações terapêuticas: Tratamento da hiperlipoproteinemia.

Efeito rebote:

Incremento substancial na concentração de triglicérides (LDL).(*AHFS, 1990, p. 889*)

Autor(es): Cayen MN; Kallai-Sanfacon MA; Dubuc J; Greselin E; Dvornik D / Título: Effect of AY-25,712 on fatty acid metabolism in rats. / Fonte: *Atherosclerosis*. 1982 Dec. 45(3). P 281-90. / Resumo: Estudou-se os efeitos do AY-25,712 nos vários aspectos do metabolismo dos ácidos graxos livres (FFA) e dos triglicérides em ratos. Um grupo recebeu doses orais de AY-25,712 ou ácido nicotínico, mas não clofibrato. Diferentemente do clofibrato, o grupo anterior não apresentou mudanças no nível sanguíneo de triglicérides. *In vitro*, AY-25,712 e ácido nicotínico aumentaram a atividade da lipase. O decréscimo inicial na concentração plasmática de ácidos graxos livres,

Similitude na Farmacologia

triglicérides e triglicérides hepáticos após a dose única oral de ácido nicotínico foi seguida por um acréscimo rebote significativamente maior do que os níveis controle. / UI:83126789

Colestipol

Indicações terapêuticas: Tratamento da hiperlipoproteinemia.

Efeito rebote:

Incremento substancial na concentração de triglicérides (LDL). (*AHFS, 1990, p. 891*)

Colestiramina

Indicações terapêuticas: Tratamento da hiperlipoproteinemia ou hipercolesterolemia.

Efeito rebote:

Incremento substancial na concentração de triglicérides (LDL). (*AHFS, 1990, p. 885*)

Genfibrozila

Indicações terapêuticas: Tratamento da hiperlipoproteinemia.

Efeito rebote:

Incremento substancial na concentração de triglicérides (LDL). (*AHFS, 1990, p. 898*)

Inibidores da HMG-CoA redutase (Fluvastatina, Lovastatina, Pantetina, Pravastatina, etc.)

Indicações terapêuticas: Tratamento da hiperlipoproteinemia.

Efeito rebote:

Incremento substancial na concentração de triglicérides (LDL). (*AHFS, 1990, p. 903*)

Autor(es): Arsenio L; Caronna S; Lateana M; Magnati G; Strata A; Zammarchi G / Título: [Hyperlipidemia, diabetes and atherosclerosis: efficacy of treatment with pantethine] / Fonte: *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 1984. 55(1). P 25-42. / **Resumo:** O efeito hipolipidêmico da pantetina foi investigado em 37 pacientes hipercolesterolêmicos e/ou hipertrigliceridêmicos. Destes, 27 eram também diabéticos compensados, no intuito de se verificar a ação desta droga nesta condição metabólica. O estudo durou três meses, sendo administrado 600mg/dia da droga. Aos 30, 60 e 90 dias de tratamento fez-se um seguimento controle dos parâmetros: colesterolemia, HDL colesterol, apolipoproteínas A e B, trigliceridemia, pressão arterial sistólica e diastólica, uricemia, peso corporal. Trinta dias após a suspensão do tratamento, os parâmetros controle detectaram um possível “efeito rebote”. Pantetina induziu em todo o grupo um rápido e progressivo decréscimo da colesterolemia, trigliceridemia, LDL colesterol e apolipoproteínas B, com aumento do HDL colesterol e apolipoproteínas A. Após a suspensão do tratamento houve uma nítida inversão no estado destes parâmetros. A pantetina, uma natural e atóxica substância, um importante componente da Coenzima A, é eficaz na determinação da tendência em direção à normalização dos valores lipídicos. / UI:84198876

Lifibrol

Indicações terapêuticas: Tratamento da hiperlipoproteinemia.

Efeito rebote:

Autor(es): Bell FP; St John LC / Instituição: Upjohn Laboratories, Kalamazoo, Michigan 49001. / Título: Action of the new hypolipidemic agent lifibrol (K12.148) on lipid homeostasis in normal rats: plasma lipids, hepatic sterologogenesis, and the fate of injected [14C]acetate. / Fonte: *Lipids*. 1993 Dec. 28(12). P 1079-85. / **Resumo:** Lifibrol, um novo agente hipocolesterolêmico com atividade em humanos, foi testado em ratos normais, em seus efeitos de curto e longo prazo na homeostase lipídica. A inibição da síntese do colesterol pelo lifibrol foi demonstrada *in vitro*, em

Similitude na Farmacologia

fígado picado de ratos normais. Quando administrado na dose de 50mg/kg/d, lifestrol reduziu o colesterol plasmático total e os triglicérides ($p < 0,001$) dentro de 24 hs. A redução do colesterol ocorreu amplamente, em resultado da redução do colesterol de baixa e muito baixa densidade (LDL + VLDL) e, em menor escala, com a redução do colesterol de alta densidade (HDL). Após 10 dias entretanto ocorreu um aumento rebote, e após 41 dias a concentração plasmática do colesterol foi restabelecida. Em contraste, a concentração plasmática de triglicérides permaneceu em níveis reduzidos ($p < 0,01$). O efeito rebote foi atribuído à contra-regulação da esterogênese hepática, que foi observada *ex vivo* e *in vivo*. / UI:94166592

DROGAS NEUROLÓGICAS, ANALGÉSICAS E ANESTÉSICAS

Drogas para hipertensão intracraniana

Autor(es): Frank JI / Instituição: Department of Neurosurgery, Cleveland Clinic Foundation, OH 44195, USA. / Título: Large hemispheric infarction, deterioration, and intracranial pressure. / Fonte: *Neurology*. 1995 Jul. 45(7). P 1286-90. / Resumo: A deterioração neurológica de infarto em extensa área do hemisfério cerebral com edema (LHIE), muitas vezes conduz ao uso de terapias direcionadas à diminuição da pressão intracraniana (PIC). Muitas destas terapias para hipertensão intracraniana podem potencialmente acentuar alterações teciduais para uma lesão de massa unilateral e conduzir à elevação rebote da PIC. Neste estudo, tentou-se determinar se a elevação da PIC é uma causa comum da deterioração de LHIE, medindo-se a PIC inicial e a pressão de perfusão cerebral (CPP) em 19 pacientes com agravação do estupor para LHIE em três horas de deterioração, após causas diversas. Nesta avaliação, observou-se que a elevação global da PIC não é a causa comum da deterioração do efeito de massa para LHIE. / UI:95342399

Glicerol

Indicações terapêuticas: Tratamento do edema cerebral e da hipertensão intracraniana.

Efeito rebote:

Dor de cabeça, náuseas ou vômitos; confusão mental. (*USP DI, 1996, p. 1546*)

Autor(es): Node Y; Nakazawa S / Instituição: Department of Neurosurgery, Nippon Medical School, Tokyo, Japan. / Título: Clinical study of mannitol and glycerol on raised intracranial pressure and on their rebound phenomenon. / Fonte: *Adv Neurol*. 1990. 52P 359-63. / Resumo: Estudaram-se os efeitos do manitol e do glicerol na elevação da pressão intracraniana (PIC) com monitoramento e registro da pressão epidural em 65 pacientes. Variando-se os métodos de infusão das drogas, observou-se a ocorrência de fenômeno rebote na PIC em 12% dos pacientes que receberam manitol e em 34% dos que receberam glicerol. A dose e a velocidade de infusão do manitol não influenciaram na ocorrência do fenômeno rebote. No grupo que recebeu glicerol, o método de infusão influenciou na ocorrência do fenômeno rebote. / UI:90372187

Autor(es): Garcia-Sola R; Pulido P; Capilla P / Instituição: Department of Neurosurgery, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain. / Título: The immediate and long-term effects of mannitol and glycerol. A comparative experimental study. / Fonte: *Acta Neurochir (Wien)*. 1991. 109(3-4). P 114-21. / Resumo: Neste estudo, desenvolveu-se uma prolongada situação experimental de edema vasogênico focal, produzindo suave hipertensão intracraniana. A intenção era estudar os efeitos imediatos e em longo prazo de infusões repetidas de manitol e glicerol na pressão intracraniana (PIC) e no fluxo sanguíneo cerebral (CBF). Dezoito cabras foram operadas duplamente para receberem implantes: um balão epidural de látex em cada hemisfério cerebral, para medir a PIC; um medidor de fluxo eletromagnético ao redor de ambas as artérias maxilares internas (como único fluxo sanguíneo cerebral), após obstruir os ramos cerebrais, para medir o CBF; e dois catéteres femorais para medir a pressão sanguínea (BP) e a infusão intravenosa (IV). Três grupos, com seis cabras cada, foram formados: a) controle; b) solução de manitol a 20%; c) solução de glicerol a 10,1%. Imediatamente após a infusão observou-se pequeno decréscimo na PIC, sem fenômeno rebote; pequena elevação na BP; CBF aumentando gradual e constantemente. Como efeito de longo prazo do manitol, observou-se um fenômeno rebote na PIC durante as últimas 12 horas. Em todos os grupos, observou-se que o CBF aumentou em relação ao nível da PIC. / UI:91314236

Autor(es): Matsubara H; Kitahara M; Takeda T; Yazawa Y / Título: Rebound phenomenon in glycerol test. / Fonte: *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)*. 1984. 419P 115-22. / Resumo: O efeito do

Similitude na Farmacologia

glicerol na hidropsia endolinfática está bem demonstrado por uma melhora na entrada do som puro, três horas após a administração do glicerol. Entretanto, os efeitos do glicerol em longo prazo, i.é., mais do que três horas após a administração, são desconhecidos. Neste estudo, testes audiométricos foram empregados durante 10 horas após a administração do glicerol, para determinar os efeitos de longo prazo na Síndrome de Menière, na surdez súbita e em sujeitos normais. Estes efeitos de longo prazo, incluindo o fenômeno rebote sobre a capacidade auditiva, não apareceram em casos de surdez súbita e em indivíduos normais. Em torno de 50% dos pacientes com Síndrome de Menière, observou-se fenômeno rebote na capacidade auditiva. / UI:85303163

Indometacina (inibidora da ciclooxigenase)

Indicações terapêuticas: Profilaxia da hipertensão e da hemorragia intracraniana.

Efeito rebote:

Hemorragia intracraniana. (*USP DI*, 1996, p. 1673; *AHFS*, 1990, p. 1024)

Autor(es): Biestro AA; Alberti RA; Soca AE; Cancela M; Puppo CB; Borovich B / Instituição: Intensive Care Unit, Hospital de Clinicas, Faculty of Medicine, Montevideo, Uruguay. / Título: Use of indomethacin in brain-injured patients with cerebral perfusion pressure impairment: preliminary report. / Fonte: *J Neurosurg.* 1995 Oct. 83(4). P 627-30. / Resumo: O efeito da indometacina, um inibidor da ciclooxigenase, foi estudado no tratamento de 10 pacientes com traumatismo cerebral e num paciente com hemorragia espontânea subaracnoidal, que apresentavam elevada pressão intracraniana (PIC) e pressão de perfusão cerebral (CPP) diminuída, sem demonstrarem melhora com a terapia clássica (manitol, hiperventilação e barbitúricos). A indometacina foi administrada sob a forma de infusão e “em bolo”. Em ambas as formas observaram-se diminuição da PIC, com melhora da CPP apenas sob a forma “em bolo”. Com a descontinuação abrupta da droga, seguiu-se um significantemente aumento rebote na PIC. / UI:95404301

Manitol (diurético osmótico)

Indicações terapêuticas: Alívio sintomático do edema; tratamento da hipertensão intracraniana (edema cerebral).

Efeito rebote:

Retenção urinária, congestão pulmonar e edema de membros inferiores. (*USP DI*, 1996, p. 1957; *AHFS*, 1990, p. 1477)

Um aumento rebote na pressão intracraniana pode ocorrer aproximadamente 12 horas após a diurese osmótica ser utilizada para reduzir o edema cerebral e a pressão intracraniana. (*AHFS*, 1990, p. 1476)

Autor(es): Muizelaar JP; Wei EP; Kontos HA; Becker DP / Título: Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. / Fonte: *J Neurosurg.* 1983 Nov. 59(5). P 822-8. / Resumo: Não há provas de que agentes osmóticos tais como o manitol abaixe a pressão intracraniana (PIC) por decréscimo do conteúdo hídrico cerebral. Um mecanismo alternativo para explicar este fenômeno pode ser uma redução no volume sanguíneo cerebral por vasoconstrição. Manitol, diminuindo a viscosidade sanguínea, promoveria o aumento do fluxo sanguíneo cerebral (CBF), mas as veias cerebrais contraídas manteriam o CBF relativamente constante, analogamente a uma auto-regulação pressórica. A técnica da janela craniana foi usada neste estudo para medir o diâmetro das artérias da pia-máter em gatos, ao mesmo tempo em que a viscosidade sanguínea e a PIC se alteraram com a administração do manitol. A viscosidade sanguínea declinou imediatamente, ocorrendo o maior decréscimo (23%) aos 10 minutos após a administração do manitol e aos 75 minutos ocorreu um incremento “rebote” de 10%. O diâmetro vascular declinou concomitantemente, com o maior decréscimo (12%) aos 10 minutos, associado com pronunciada hiperventilação (PaCO₂ de 30 declinou para 19 mmHg); aos 75

Similitude na Farmacologia

minutos, o diâmetro vascular aumentou em 12%. Com a hiperventilação, a PIC diminuiu em 26%; 10 minutos após a administração do manitol, a PIC diminuiu em 28% e aos 75 minutos observou-se um incremento rebote de 40%. É muito forte a correlação entre a viscosidade sanguínea e o diâmetro vascular, e entre o diâmetro vascular e a PIC. Neste trabalho tenta-se explicar estes mecanismos. / UI:84009965

Autor(es): Domaingue CM; Nye DH / Título: Hypotensive effect of mannitol administered rapidly. / Fonte: *Anaesth Intensive Care*. 1985 May. 13(2). P 134-6. / **Resumo:** Manitol é um diurético osmótico comumente usado para reduzir a pressão intracraniana. Enquanto vários efeitos secundários têm sido bem descritos, como estado hiperosmolar, redução da pressão intracraniana, fenômeno rebote e hipervolemia, a hipotensão após administração rápida não tem sido amplamente reconhecida. / UI:85249236

Autor(es): Kotwica Z; Persson L / Instituição: Department of Neurosurgery, Medical Academy, Lodz, Poland. / Título: Effect of mannitol on intracranial pressure in focal cerebral ischemia - An experimental study in a rat. / Fonte: *Mater Med Pol*. 1991 Oct-Dec. 23(4). P 280-4. / **Resumo:** Os autores estudaram os efeitos do manitol na pressão intracraniana (PIC), em ratos com isquemia focal experimental. Produziram-se AVCs nos ratos, por oclusão da artéria cerebral média (MCA). O estudo revelou que o manitol diminuiu a PIC em derrames isquêmicos muito menos que em animais saudáveis e um significativo efeito rebote também foi observado, especialmente no 5º e 7º dia após a oclusão da MCA. Os autores sugerem grande precaução ao se usar o manitol no tratamento clínico da PIC após derrames isquêmicos. / UI:93078443

Autor(es): Davis M; Lucatorto M / Instituição: Neuroscience Intensive Care Unit at Shadyside Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania 15232. / Título: Mannitol revisited. / Fonte: *J Neurosci Nurs*. 1994 Jun. 26(3). P 170-4. / **Resumo:** Manitol é o agente osmótico correntemente em uso na hipertensão intracraniana. A efetividade em reduzir a PIC está bem demonstrada com o uso de manitol. Manitol é usado para reduzir o volume cerebral por decréscimo do conteúdo de água total, para reduzir o volume sanguíneo por vasoconstrição e para reduzir o volume CSF por decréscimo do conteúdo de água. Manitol pode também melhorar a perfusão cerebral pelo decréscimo da viscosidade ou alterando o fluxo de hemácias. Finalmente, manitol pode exercer um efeito protetor contra injúrias biomecânicas. As mais comuns complicações da terapia são os desbalanços fluido e eletrolítico, o edema cardiopulmonar e o edema cerebral de rebote. / Refs: 20. / UI:95052999

Uréia (diurético osmótico)

Indicações terapêuticas: Tratamento da hipertensão intracraniana (edema cerebral).

Efeito rebote:

Um aumento rebote na pressão intracraniana pode ocorrer em aproximadamente 12 horas após o início do tratamento. (*AHFS, 1990, p. 1479*)

Terapia por oxigênio hiperbárico

Indicação terapêutica: Tratamento da hipertensão intracraniana.

Efeito rebote:

Autor(es): Brown JA; Preul MC; Taha A / Instituição: Department of Neurological Surgery, Medical College of Ohio, Toledo. / Título: Hyperbaric oxygen in the treatment of elevated intracranial pressure after head injury. / Fonte: *Pediatr Neurosci*. 1988. 14(6). P 286-90. / **Resumo:** Este estudo foi o primeiro a avaliar o efeito do oxigênio hiperbárico (HBO) na elevação da pressão intracraniana (PIC), após severo traumatismo craniano (TCE), em condições controladas. Foram estudados os efeitos do HBO em duas atmosferas absolutas (ATA) com 100% de O₂, em dois pacientes com PIC, com idades entre cinco e 21 anos. Cada paciente apresentava edema cerebral difuso após trauma contuso e após ferimento por arma de fogo, respectivamente. Cada paciente foi submetido a quatro sessões, apresentando melhoras da PIC. Preliminarmente, concluiu-se que HBO

pode diminuir a PIC em pacientes com TCE, com edema cerebral. Entretanto, observou-se elevação rebote na PIC durante ou após o tratamento. / UI:90082884

Drogas anticonvulsivantes

Autor(es): Marciani MG; Gotman J; Andermann F; Olivier A / Título: Patterns of seizure activation after withdrawal of antiepileptic medication. / Fonte: *Neurology*. 1985 Nov. 35(11). P 1537-43. / **Resumo**: Os efeitos da suspensão das drogas anticonvulsivantes foram investigados em 40 pacientes epiléticos intratáveis, candidatos ao tratamento cirúrgico. A rápida suspensão da droga causou um efeito rebote, disparando crises generalizadas durante um breve período ou um permanente e longo aumento nas crises parciais. Este aumento na frequência das crises apresenta-se, preferencialmente, na mudança (diminuição) das doses, do que nas doses em si. / UI:86040818

Ácido valproico

Indicações terapêuticas: Crises convulsivas.

Efeito rebote:

Aumento na frequência das crises convulsivas. (*USP DI*, 1988, p. 2168; *AHFS*, 1990, p. 1147)

Anticonvulsivantes do grupo dione (Parametadione, Trimetadione)

Indicações terapêuticas: Crises convulsivas.

Efeito rebote:

Pode incrementar a frequência de crises tônico-clônicas pré-existentes ou precipitar a primeira crise tônico-clônica em pacientes que nunca as tiveram. (*USP DI*, 1996, p. 247; *AHFS*, 1990, p. 1137)

Anticonvulsivantes do grupo hidantoína (Etotoína, Fenitoína, Mefenitoína)

Indicações terapêuticas: Crises convulsivas, coreoatetose paroxística, transtornos de conduta (excitação, ansiedade, irritabilidade e insônia).

Efeito rebote:

Aumento na frequência das crises convulsivas. Inquietude e agitação; movimentos incontrolados espasmódicos ou de torsão das mãos, braços e pernas; movimentos incontrolados dos lábios, língua ou bochechas (movimentos coreoatetóides transitórios não relacionados com intoxicação por hidantoína; o efeito permanece por 24 e 48 horas após suspender a *fenitoína* e pode cessar espontaneamente). Mudanças no comportamento ou no estado mental; excitação, nervosismo e irritabilidade não habitual. (*USP DI*, 1996, p. 249)

Autor(es): Ries CR; Scoates PJ; Puil E / Instituição: Department of Anaesthesia, University of British Columbia, Vancouver. / Título: Opisthotonos following propofol: a nonepileptic perspective and treatment strategy [see comments] / Fonte: *Can J Anaesth*. 1994 May. 41(5 Pt 1). P 414-9. / **Resumo**: Neste estudo, relata-se a observação de opistótonos recorrentes, quando utilizamos anestésicos como alfentanil, propofol e óxido nítrico. Este efeito rebote ocorre pelo incremento da atividade dos motoneurônios extensores. Como grandes doses de fenitoína e carbamazepina podem resultar em opistótonos pelo fenômeno rebote, recomenda-se reservar a utilização dos anticonvulsivantes para pacientes no pós-anestésico com evidências eletroencefalográficas de crises em atividade. / Comentário: Comment in *Can J Anaesth* 1994 May;41(5 Pt 1):366-71 / Refs: 53. / UI:94332949

Barbitúricos

Indicações terapêuticas: Crises convulsivas.

Efeito rebote:

Crises convulsivas (podem ocorrer 16 horas após a interrupção do tratamento e durar até cinco dias, diminuindo, gradualmente, no período de 15 dias). (*USP DI, 1996, p. 511; AHFS, 1990, p. 1125*)

Benzodiazepinas

Indicações terapêuticas: Crises convulsivas.

Efeito rebote:

Convulsões. (*USP DI, 1996, p. 542; AHFS, 1990, p. 1129*)

Carbamazepina

Indicações terapêuticas: Crises convulsivas.

Efeito rebote:

Aumento na frequência das crises convulsivas, tremores ou movimentos incontrolados do corpo. (*USP DI, 1996, p. 730*)

Exacerbação das crises convulsivas, conseqüente à ativação das descargas epileptiformes pela *Carbamazepina*. (*AHFS, 1990, p. 1143*)

Autor(es): Ries CR; Scoates PJ; Puil E / Instituição: Department of Anaesthesia, University of British Columbia, Vancouver. / Título: Opisthotonos following propofol: a nonepileptic perspective and treatment strategy [see comments] / Fonte: *Can J Anaesth.*1994 May. 41(5 Pt 1). P 414-9. / Resumo: Neste estudo, relata-se a observação de opistótonos recorrentes quando utilizamos anestésicos como alfentanil, propofol e óxido nítrico. Este efeito rebote ocorre pelo incremento da atividade dos motoneurônios extensores. Como grandes doses de fenitoína e carbamazepina podem resultar em opistótonos, pelo efeito rebote, recomenda-se reservar a utilização dos anticonvulsivantes para pacientes no pós-anestésico com evidências eletroencefalográficas de crises em atividade. / Comentário: Comment in *Can J Anaesth* 1994 May;41(5 Pt 1):366-71 / Refs: 53. / UI:94332949

Mexiletina

Indicações terapêuticas: Crises convulsivas.

Efeito rebote:

Crises convulsivas. (*USP DI, 1996, p. 2070*)

Paraldeído

Indicações terapêuticas: Crises convulsivas.

Efeito rebote:

Convulsões. (*USP DI, 1996, p. 2284; AHFS, 1990, p. 1293*)

Primidona

Indicações terapêuticas: Crises convulsivas.

Efeito rebote:

Com a suspensão abrupta da droga pode ocorrer precipitação do *status epilepticus*. (*USP DI, 1996, p. 2463*)

Drogas antidiscinéticas

Antidiscinéticos (*Amantadina, Benztropina, Biperideno, Clozapina, Haloperidol, Metoclopramida, Prociclidina, Profenamina, Trihexifenidil, Zuclopentixol*)

Indicações terapêuticas: Doença de Parkinson; reações extrapiramidas induzidas por drogas.

Efeito rebote:

Piora dos sintomas extrapiramidais com a suspensão abrupta dos antidiscinéticos (ansiedade; dificuldade para falar ou engolir; perda do controle do equilíbrio; cara de máscara ou facies miopática; espasmos musculares na cara, no pescoço e nas costas; inquietude ou desejo de permanecer em movimento; marcha arrastando os pés; rigidez de braços e pernas; tremor ou agitação de mãos e dedos; movimentos de torção do corpo). (*USP DI, 1996, p. 295; AHFS, 1990, p. 580*)

Autor(es): Haggstrom JE / Título: Effects of sulpiride on persistent neuroleptic-induced dyskinesia in monkeys. / Fonte: *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1984. 311P 103-8. / Resumo: Com a utilização dos neurolépticos clássicos em macacos observou-se que ocorre uma diminuição da discinesia inicialmente; 1-2 dias após, observou-se uma deterioração rebote que permaneceu por longo tempo. Metoclopramida, ao contrário da sulpirida, causou de modo semelhante um efeito rebote (por dois dias). / UI:84149970

Autor(es): Lublin H; Gerlach J; Hagert U; Meidahl B; Molbjerg C; Pedersen V; Rendtorff C; Tolvanen E / Instituição: Sct. Hans Hospital, Department P, Roskilde, Denmark. / Título: Zuclopenthixol, a combined dopamine D1/D2 antagonist, versus haloperidol, a dopamine D2 antagonist, in tardive dyskinesia. / Fonte: *Eur Neuropsychopharmacol.* 1991 Dec. 1(4). P 541-8. / Resumo: Num estudo comparativo sobre a atuação dos neurolépticos zuclopentixol e haloperidol nas discinesias tardias (DT) e no parkinsonismo, foram estudados 15 pacientes com psicose crônica. Ambas as drogas causam uma significativa supressão da DT e um significativo incremento no parkinsonismo. Enquanto que com animais ocorre agravação rebote intensa na DT com o uso de haloperidol, neste estudo não se observou agravação rebote da DT. / UI:92345936

Autor(es): Tamminga CA; Thaker GK; Moran M; Kakigi T; Gao XM / Instituição: Maryland Psychiatric Research Center, Department of Psychiatry, University of Maryland Medical School, Baltimore 21228. / Título: Clozapine in tardive dyskinesia: observations from human and animal model studies. / Fonte: *J Clin Psychiatry.* 1994 Sep. 55 Suppl BP 102-6. / Resumo: Clozapina tem sido usada largamente no tratamento de pacientes com esquizofrenia para combater os efeitos das drogas neurolépticas que causam discinesia tardia (DT). Clozapina produziu uma diminuição no padrão da discinesia oral em ratos de laboratório após seis meses de tratamento crônico com haloperidol, sugerindo uma diminuição na propensão de causar DT. Além disso, a discinesia rebote, que ocorreu igualmente com os dois grupos de droga até o final do estudo, foi sustentada pelo grupo do haloperidol, mas desapareceu nos pacientes tratados com clozapina. / UI:95050364

Bromocriptina

Indicações terapêuticas: Doença de Parkinson.

Efeito rebote:

Movimentos incontrolados do corpo tais como na cara, língua, braços, mãos, cabeça e parte superior do corpo (geralmente associados ao uso de altas doses, ocorrem em 20-25% dos pacientes quando são tratados com doses baixas, podendo persistir durante uma semana

ou mais depois que se interrompa o tratamento). (*USP DI*, 1996, p. 617; *AHFS*, 1990, p. 2151)

Carbidopa e Levodopa

Indicações terapêuticas: Doença de Parkinson (paralisia agitante; paralisia trêmula).

Efeito rebote:

Movimentos corporais não habituais e incontrolados, incluindo cara, língua, braços, mãos, cabeça e parte superior do tronco (os movimentos coreiformes e outros movimentos involuntários se apresentam em 50 a 80% dos pacientes e, geralmente, relacionam-se ao excesso das doses). (*USP DI*, 1996, 737)

Como principal efeito colateral, temos o surgimento de movimentos coreiformes, distônicos e discinéticos. Movimentos involuntários ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes, sob a vigência de terapia prolongada. (*AHFS*, 1990, p. 2183)

Autor(es): Boyce S; Rupniak NM; Steventon MJ; Iversen SD / Instituição: Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Harlow, England. / Título: Differential effects of D1 and D2 agonists in MPTP-treated primates: functional implications for Parkinson's disease. / Fonte: *Neurology*. 1990 Jun. 40(6). P 927-33. / **Resumo:** A administração dos agonistas indiretos L-dopa, dos agonistas diretos não-seletivos da apomorfina ou dos agonistas seletivos D2 (+)-PHNO revertem o parkinsonismo e induziram uma ativação locomotora em macacos. Em contraste, a administração dos agonistas seletivos parciais D1 SKF38393 não induziu atividade locomotora, mas apresentou decréscimo de atividade. Movimentos coreiformes foram observados somente no seguimento do tratamento com L-dopa. A administração concomitante do antagonista D1 SCH23390 preveniu a coréia induzida por L-dopa no momento de efeito máximo. Entretanto, exageração rebote da coréia foi observada após SCH23390 no período em que a coréia induzida por L-dopa retornou aos níveis normais. Ao contrário da coréia, a distonia pôde ser induzida pelo tratamento com L-dopa ou (+)-PHNO. Com altas doses de apomorfina observou-se um pequeno acréscimo da distonia. A estimulação dos receptores D2 parece estar implicada na gênese da distonia, enquanto a estimulação dos receptores D1 parece envolver a gênese da coréia e da distonia. / UI:90265529

Autor(es): Benson R; Crowell B; Hill B; Doonquah K; Charlton C / Instituição: Meharry Medical College, Department of Physiology, Nashville, TN 37208. / Título: The effects of L-dopa on the activity of methionine adenosyltransferase: relevance to L-dopa therapy and tolerance. / Fonte: *Neurochem Res*. 1993 Mar. 18(3). P 325-30. / **Resumo:** L-dopa, o mais indicado tratamento para doença de Parkinson (DP), depleta S-adenosil-L-metionina (SAM). Desde que SAM causa sintomas da doença de Parkinson em roedores, o decréscimo da eficácia da administração crônica de L-dopa nos pacientes com DP pode resultar num incremento rebote do SAM via metionina adenosil transferase (MAT), com produção de SAM pela metionina e ATP. Isto foi testado pela administração salina intraperitoneal de L-dopa em ratos, quando observada a atividade cerebral da MAT. Tratamento intenso, com 100mg/kg de L-dopa, 3 vezes ao dia e durante 8 dias, causou um aumento significativo na atividade da MAT de 21,38 a 28,37%. Os resultados demonstraram que, num curto intervalo, o tratamento crônico com L-dopa causou aumento da atividade da MAT, com aumento da produção de SAM. / UI:93241464

Autor(es): Allen RP; Earley CJ / Instituição: Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine, Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland, USA. / Título: Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. / Fonte: *Sleep*. 1996 Apr. 19(3). P 205-13. / **Resumo:** Agentes dopaminérgicos e carbidopa-levodopa são tratamentos de escolha para a síndrome da agitação das pernas (RL) e para periódicos movimentos dos membros no sono (PMLS). Num estudo retrospectivo de 46 pacientes tratados com carbidopa-levodopa apresentando síndrome RL ou distúrbios PLMS, o aumento rebote dos sintomas ocorreu em 31% dos pacientes

Similitude na Farmacologia

com PLMS e em 82% dos pacientes com RL. Este aumento rebote dos sintomas ocorreu intensamente nos indivíduos com sintomas severos de RL e nos pacientes que utilizaram altas doses. Em 50% dos pacientes com RL e em 13% dos pacientes com PMLS este efeito rebote obrigou à mudança de medicação. / UI:96303852

Selegilina (*Inibidor da MAO B*)

Indicações terapêuticas: Doença de Parkinson.

Efeito rebote:

Discinesias (aumento incomum nos movimentos do corpo). (*USP DI, 1996, p. 2619*)

Drogas antimiastênicas

Antimiastênicos (*Inibidores da colinesterase ou agonistas colinérgicos: Ambenonio, Neostigmina, Piridostigmina*)

Indicações terapêuticas: Miastenia grave.

Efeito rebote:

Aumento da debilidade ou paralisia muscular, especialmente nos braços, pescoço, ombros e língua; câimbras ou contrações musculares (efeito nicotínico) (*USP DI, 1996, p. 435; AHFS, 1990, p. 570*). Os inibidores da colinesterase podem produzir, potencialmente, estimulação seguida de depressão ou paralisia de todos os gânglios autônomos e músculos esqueléticos, denominadas como ações nicotínicas; produzem, também, estimulação com depressão subsequente ocasional, nos locais com receptores colinérgicos do SNC. (*As bases farmacológicas da terapêutica, Goodman e Gilman, capítulo 6*)

Plasmaferese (*remoção dos anticorpos causadores da autoimunidade*)

Efeito rebote:

Autor(es): Nasca TJ; Muder RR; Thomas DB; Schrecker JC; Ruben FL / Instituição: Department of Medicine, Mercy Hospital, Pittsburgh, PA 15219. / Título: Antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine in myasthenia gravis: effect of therapeutic plasmapheresis. / Fonte: *J Clin Apheresis*. 1990. 5(3). P 133-9. / Resumo: A remoção de anticorpos específicos em experimentação animal tem sido relatada como causadora de subsequente aumento nos níveis de anticorpos (efeito rebote). Sugere-se que a síntese rebote de anticorpos após plasmaferese pode ocorrer em seres humanos com alterações autoimunes. Neste experimento, mediu-se a resposta imunológica (anticorpos) de pacientes com miastenia grave expostos a vários antígenos (vacina de polissacarídeos pneumocócicos) e tratados com diversas terapias, inclusive plasmaferese. Observou-se que ocorre produção rebote de anticorpos após a remoção dos anticorpos por plasmaferese em pacientes com doenças imunológicas, sendo esta uma importante implicação deste tipo de tratamento. / UI:90264367

Drogas relaxantes musculares

Autor(es): Boyett MR; Kirby MS; Orchard CH; Roberts A / Instituição: Department of Physiology, University of Leeds. / Título: The negative inotropic effect of acetylcholine on ferret ventricular myocardium. / Fonte: *J Physiol (Lond)*. 1988 Oct. 404P 613-35. / Resumo: Os efeitos da acetilcolina (ACh) no aumento da tensão e da concentração intracelular de Ca^{2+} foram estudados em

Similitude na Farmacologia

músculos papilares de doninhas, observando-se a diminuição da contração muscular e os potenciais de ação e de membrana das células musculares. A adição da ACh nos músculos papilares resultou num decréscimo do desenvolvimento da tensão muscular e no fluxo intracelular de Ca^{2+} , ambos recuperando-se parcialmente na presença contínua da ACh. Na sequência, tanto a tensão muscular como o influxo de Ca^{2+} aumentaram acima do controle basal (efeito rebote) e depois retornando à normalidade. / UI:89311152

Autor(es): Kawahara K; Nakazono Y; Kumagai S; Yamauchi Y; Miyamoto Y / Instituição: Department of Information Engineering, Yamagata University, Yonezawa, Japan. / Título: Parallel suppression of extensor muscle tone and respiration by stimulation of pontine dorsal tegmentum in decerebrate cat. / Fonte: *Brain Res.* 1988 Nov 8. 473(1). P 81-90. / Resumo: Num experimento com gatos descerebrados em que se estimulou o tegumento pontino, observou-se supressão das descargas tônicas dos músculos extensores, permanecendo a inatividade muscular por 5 minutos após o término do estímulo. Em contraste, a supressão da atividade diafragmática, que resultou em apnéia em alguns animais testados, recuperou-se mesmo com a continuidade do estímulo. Entretanto, o aumento rebote da atividade diafragmática surgiu imediatamente após o término da estimulação. A existência deste fenômeno rebote sugere que os efeitos supressivos da atividade diafragmática persistem durante todo o período de estimulação. A recuperação dos movimentos respiratórios durante a estimulação sugere que o surgimento da forte respiração emerge da retirada total dos efeitos supressivos da respiração. / UI:89089170

Autor(es): Kasama M; Tsutsumi T; Mashima S / Instituição: Division of Cardiology, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, Japan. / Título: Transient prolongation of ventricular action potential duration after metabolic inhibition. / Fonte: *Jpn Heart J.* 1995 Nov. 36(6). P 775-87. / Resumo: Um prolongamento transitório da duração do potencial de ação foi observado em músculo ventricular de cães durante o período de reoxigenação, seguindo a inibição metabólica. Investigou-se o efeito de verapamil, iantanim e hexametilenamilorida no tempo de recuperação do potencial de ação e seu prolongamento rebote. Verapamil deprimiu o prolongamento rebote antes de começar a inibição metabólica, mas somente após a reoxigenação ter começado. Em vista disto, concluiu-se que o prolongamento do potencial de ação rebote ocorre pela acumulação do Ca^{+2} durante a inibição metabólica. / UI:96194834

Bloqueadores neuromusculares despolarizantes (Atracurio, Pancurônio, Tubocuranina, etc.)

Indicações terapêuticas: Relaxamento da musculatura esquelética para cirurgia.

Efeito rebote:

Dor e rigidez muscular no pós-operatório produzido possivelmente pelas fasciculações musculares que aparecem após a injeção (surgem de 12 a 24 horas após a administração e persistem durante várias horas até alguns dias). (*USP DI*, 1996, p. 2150; *AHFS*, 1990, p. 669)

Ciclobenzaprina

Indicações terapêuticas: Espasmos da musculatura esquelética.

Efeito rebote:

Rigidez muscular inexplicável. (*USP DI*, 1996, p. 1119; *AHFS*, 1990, p. 695)

Relaxantes da musculatura esquelética (Baclofeno, Carisoprodol, Clorfenasina, Clorzoxazona, Ciclobenzaprina, Dantroleno, Metaxalona, Metocarbamol, Orfenadrina)

Indicações terapêuticas: Tratamento da espasticidade do músculo esquelético.

Efeito rebote:

Com a suspensão abrupta do *Baclofeno* observa-se rigidez muscular inexplicável (aumento da espasticidade) ou excitação não habitual. (*USP DI*, 1996, p. 509)

Exacerbação aguda da espasticidade ocorre frequentemente com a suspensão abrupta da medicação. (*AHFS*, 1990, p. 690)

Relaxantes da musculatura lisa

Efeito rebote:

Autor(es): McKirdy HC; Marshall RW / Título: Effect of drugs and electrical field stimulation on circular muscle strips from human lower oesophagus. / Fonte: *Q J Exp Physiol*. 1985 Oct. 70(4). P 591-601. / Resumo: Num estudo *in vitro* com músculo do esfíncter inferior do esôfago observou-se o comportamento pela estimulação elétrica e farmacológica. Os efeitos de ambos os estímulos são semelhantes. Na análise da resposta farmacológica, observou-se um padrão bifásico (relaxamento seguido por contração) e mediado por nervos não-adrenérgicos nem colinérgicos. Os mecanismos produtores de contração rebote não estão claros. / UI:86095034

Autor(es): Gaba SJ; Bourgooin-Karaouni D; Dujols P; Michel FB; Prefaut C / Título: Effects of adenosine triphosphate on pulmonary circulation in chronic obstructive pulmonary disease. ATP: a pulmonary vasoregulator? / Fonte: *Am Rev Respir Dis*. 1986 Dec. 134(6). P 1140-4. / Resumo: ATP extracelular é um potente vasodilatador sistêmico atuando comprovadamente a nível endotelial em animais. Neste estudo, observou-se a atuação do ATP na vasodilatação pulmonar de 18 pacientes com DPOC. Durante a infusão de ATP ocorreu uma significativa vasodilatação pulmonar, seguida de um simultâneo decréscimo. Após a suspensão do ATP ocorreu um significativo rebote, com vasoconstrição acima dos níveis basais. / UI:87074375

Autor(es): Lefebvre RA; Burnstock G / Instituição: Heymans Institute of Pharmacology, University of Ghent Medical School, Belgium. / Título: Effect of adenosine triphosphate and related purines in the rat gastric fundus. / Fonte: *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1990 Jan-Feb. 303P 199-215. / Resumo: O efeito do ATP e seus análogos foram estudados em tiras longitudinais de músculo do fundo gástrico de ratos. Usualmente, ATP induziu um relaxamento inicial seguido de contração rebote. Concluiu-se que o efeito contrátil do ATP relaciona-se à estimulação da biossíntese de prostaglandinas, sendo problemática a identificação do subtipo de purinoreceptor mediador do relaxamento. / UI:90321115

Autor(es): Postorino A; Serio R; Mule F / Instituição: Dipartimento di Biologia cellulare e dello Sviluppo, Università di Palermo. / Título: On the purinergic system in rat duodenum: existence of P1 and P2 receptors on the smooth muscle. / Fonte: *Arch Int Physiol Biochim*. 1990 Mar. 98(1). P 53-8. / Resumo: A administração de ATP em duodeno de rato, *in vitro*, causou relaxamento seguido de contração rebote. Obteve-se resposta semelhante após estímulo elétrico nos nervos não-adrenérgicos, não-colinérgicos (NANC). Estes resultados sugerem que os receptores P1 e P2 estão presentes no duodeno de rato, mas sua ativação não é responsiva aos efeitos inibidores dos nervos NANC. / UI:90253309

Autor(es): Maggi CA; Giuliani S / Instituição: Pharmacology Department, A. Menarini Pharmaceuticals, Florence, Italy. / Título: Multiple inhibitory mechanisms mediate non-adrenergic non-cholinergic relaxation in the circular muscle of the guinea-pig colon. / Fonte: *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1993 Jun. 347(6). P 630-4. / Resumo: Foram investigados os mecanismos responsivos dos mediadores neurais não-adrenérgicos e não-colinérgicos (NANC) no relaxamento de tiras da mucosa circular do cólon proximal em cobaias. Estimulação elétrica na presença de atropina e guanetidina evocaram três fases de respostas motoras: (a) um relaxamento primário, (b) uma contração rebote e (c) um relaxamento secundário. / UI:93368678

Autor(es): Bartho L; Lefebvre RA / Instituição: Department of Pharmacology, University Medical School Pecs, Hungary. / Título: Nitric oxide-mediated contraction in enteric smooth muscle. / Fonte: *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1995 Jan-Feb. 329(1). P 53-66. / Resumo: Óxido

Similitude na Farmacologia

nitroso (NO) causa relaxamento na musculatura lisa do trato gastrointestinal com posterior contração, exemplificada num experimento com preparação do músculo mientérico de cobaias. A contração rebote é reduzida por atropina, indicando que a ativação colinérgica não explica o fenômeno rebote nem a ação direta do NO. / Refs: 30. / UI:95366868

Drogas analgésicas

Autor(ess): Rapoport A; Stang P; Gutterman DL; Cady R; Markley H; Weeks R; Saiers J; Fox AW / Instituição: New England Center for Headache, Stamford, USA. / Título: Analgesic rebound headache in clinical practice: data from a physician survey. / Fonte: *Headache*.1996 Jan; 36(1): 14-9. / **Resumo:** O uso excessivo de analgésicos pode levar a dores de cabeça rebote. Pouco se sabe sobre a magnitude dos problemas de saúde decorrentes da cefaléia rebote, sua epidemiologia, as características dos portadores, ou sobre as abordagens dos médicos para tratamento. Quatrocentos e setenta e três profissionais, que já haviam manifestado interesse no tratamento da dor de cabeça responderam um questionário concebido para capturar informações sobre a frequência e manejo da dor de cabeça rebote pós-analgésicos e sobre as características dos portadores. A cefaléia rebote pós-analgésico foi reconhecida como uma entidade distinta e um componente essencial em mais de 40% da prática de 174 profissionais pesquisados. Os clínicos gerais, que vêem uma grande variedade de pacientes com um grande espectro de queixas, precisam ser capazes de diagnosticar a dor de cabeça rebote pós-analgésico através de uma história clínica bem realizada.

Analgésicos opiáceos (*Alfentanila, Buprenorfina, Butorfanol, Codeína, Fentanila, Hidrocodona, Hidromorfina, Levorfanol, Petidina, Metadona, Morfina, Nalbufina, Opio, Oxycodona, Oximorfina, Pentazocina, Dextropropoxifeno, Sufentanila*)

Indicações terapêuticas: Tratamento da dor; coadjuvante da anestesia.

Efeito rebote:

Dores generalizadas. Com o excesso de dose, juntamente com a diminuição da dor, observamos sonolência severa, perda da consciência, pele fria, hipotensão arterial, pupilas puntiformes, batimentos cardíacos lentos e respiração lenta ou dificultosa; ao suspendermos ou antidotarmos a medicação com *naloxona*, observamos uma reação paradoxal rápida (24 a 72 horas) e prolongada (5-14 dias) composta por aumento da dor, insônia, nervosismo ou inquietude severos, febre, hipertensão arterial, pupilas inusualmente grandes, taquicardia e hiperpnéia. (*USP DI, 1996, p. 2216; AHFS, 1990, p. 1069*)

Após a descontinuação da *Fentanila*, utilizada como analgésico, observam-se dores generalizadas pelo corpo. (*USP DI, 1996, p. 1452*)

Autor(es): Copeland RL Jr; Pradhan SN / Instituição: Department of Pharmacology, Howard University College of Medicine, Washington, DC 20059. / Título: Effect of morphine on self-stimulation in rats and its modification by chloramphenicol. / Fonte: *Pharmacol Biochem Behav*. 1988 Dec. 31(4). P 933-5. / **Resumo:** O efeito da morfina foi estudado em ratos utilizando-se estimulações elétricas no hipotálamo posterior. Uma simples dose de morfina (10mg/kg) diminuiu a resposta dos estímulos durante 10-20 minutos, atingindo o nível mínimo em 20-40 minutos, após o qual a resposta retornou gradualmente aos níveis normais. A resposta aos estímulos elétricos apresentou um aumento superior aos níveis basais em 120-180 minutos após a administração da droga, com lento retorno à normalidade, demonstrando com isto um efeito rebote. / UI:89297143

Autor(es): Millan MJ; Colpaert FC / Instituição: FONDAX-Groupe de Recherche SERVIER, Puteaux, France. / Título: Opioid systems in the response to inflammatory pain: sustained blockade suggests role of kappa- but not mu-opioid receptors in the modulation of nociception, behaviour and

Similitude na Farmacologia

pathology. / Fonte: *Neuroscience*. 1991. 42(2). P 541-53. / **Resumo:** Num experimento com inoculação de *Mycobacterium butyricum* na pata direita traseira de ratos provocou-se uma inflamação unilateral que foi estudada frente à ação de analgésico opióide (morfina) e seu antagonista (naloxona). Esta inflamação na pata causou uma sustentável hiperalgesia, febre, hipofagia com diminuição do peso corporal e redução da mobilidade. O bloqueio dos receptores opióides kappa com altas doses de naloxona potencializou os efeitos inflamatórios na pata dos ratos (efeito rebote); após seis dias este efeito desapareceu. Um dia após a remoção da naloxona a inflamação retornou aos níveis basais. Dez dias após a remoção da naloxona a inflamação transferiu-se para a pata contralateral. A mudança incluiu um aumento na hiperalgesia dos tecidos inflamados e na exacerbação das variáveis que refletem o estado de dor (peso corporal, fome e motilidade). / UI:91375647

Autor(es): Ekblom M; Hammarlund-Udenaes M; Paalzow L / Instituição: Department of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Uppsala University, Sweden. / Título: Modeling of tolerance development and rebound effect during different intravenous administrations of morphine to rats. / Fonte: *J Pharmacol Exp Ther*. 1993 Jul. 266(1). P 244-52. / **Resumo:** Os efeitos de tolerância e rebote com o uso da morfina foram estudados e correlacionados com a farmacocinética da droga. A tolerância ocorreu durante o primeiro dia da infusão da morfina em ratos. Após a cessação de infusões rápidas da droga, significativa hiperalgesia de rebote foi observada. Quando se administrou a morfina “em bolo” não se observou hiperalgesia de rebote. Na meia-vida da droga, diferente nas duas formas de administração (aproximadamente 25 minutos e 26 horas), encontrou-se as explicações farmacocinéticas para a observação imediata do efeito rebote. / UI:93322963

Autor(es): Espejo EF; Stinus L; Cador M; Mir D / Instituição: Departamento de Enfermeria, Universidad de Sevilla, Spain. / Título: Effects of morphine and naloxone on behaviour in the hot plate test: an ethopharmacological study in the rat. / Fonte: *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Jan. 113(3-4). P 500-10. / **Resumo:** Num estudo com ratos que receberam morfina ou naloxona observaram-se os efeitos das drogas em intervalos de 30 minutos. Durante testes repetidos o tratamento com morfina induziu: (a) um efeito hipotalgésico máximo, 60 minutos após a injeção (padrão evocado nocivo foi significativamente reduzido); (b) um inesperado “efeito rebote de hiperreatividade térmica” após 120 minutos (acrécimo das lambidas nas patas), apesar de mudanças das lambidas nas patas traseiras indicarem efeito hiperálgico rebote. Muitas destas mudanças ocorreram similarmente nos 60 e 120 minutos após a injeção de morfina. Observações semelhantes ocorreram com a administração de naloxona. / UI:95167011

Bloqueadores dos canais de cálcio (*Diltiazem, Felodipina, Flunarizina, Nifedipina, Verapamil, etc.*)

Indicações terapêuticas: Profilaxia da dor de cabeça de origem vascular.

Efeito rebote:

Dor de cabeça. (*USP DI, 1996, p. 695*)

Autor(es): Bono G; Manzoni GC; Martucci N; Baldrati A; Farina S; Cassabgi F; De Carolis P; Nappi G / Título: Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. II. Long-term follow-up. / Fonte: *Cephalalgia*. 1985 May. 5 Suppl 2P 155-8. / **Resumo:** Num estudo sobre os efeitos da flunarizina na enxaqueca estudaram-se 120 pacientes com enxaqueca comum durante 24 meses. Dos pacientes que responderam à terapia (72% após nove meses de tratamento), 25% apresentaram enxaqueca de rebote após a suspensão do tratamento. / UI:85254862

Cafeína

Indicações terapêuticas: Tratamento das cefaléias vasculares; coadjuvante da analgesia.

Efeito rebote:

Similitude na Farmacologia

Dor de cabeça; aumento da sensibilidade ao tato ou à dor. (*USP DI*, 1996, p. 683; *AHFS*, 1990, p. 1235)

Clonidina

Indicações terapêuticas: Profilaxia da dor de cabeça de origem vascular.

Efeito rebote:

Dor de cabeça. (*USP DI*, 1996, p. 885; *AHFS*, 1990, p. 912)

Dihidroergotamina (derivados do Ergot)

Indicações terapêuticas: Tratamento da dor de cabeça de origem vascular.

Efeito rebote:

Dor de cabeça, náuseas e vômitos podem ocorrer com doses usuais (severa dor de cabeça rebote surge com a descontinuação do uso crônico de derivados do *Ergot*, sendo muito severa nas primeiras 24-48 horas e permanecendo até 72 horas após a última dose). (*USP DI*, 1996, p. 2968; *AHFS*, 1990, p. 658)

Autor(es): Silberstein SD; Schulman EA; Hopkins MM / Instituição: Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA. / Título: Repetitive intravenous DHE in the treatment of refractory headache. / Fonte: *Headache*. 1990 May. 30(6). P 334-9. / Resumo: Num estudo retrospectivo de 300 pacientes com dor de cabeça refratária tratados com dihidroergotamina (DHE), 216 pacientes apresentaram fenômeno rebote com dor de cabeça crônica diariamente. Com a utilização da droga repetitivamente, sob a forma endovenosa juntamente com metoclopramida, obteve-se melhora dos casos intratáveis e do fenômeno rebote. / UI:90316751

Ergotamina (alcalóide do esporão do centeio ou Ergot)

Indicações terapêuticas: Tratamento da dor de cabeça de origem vascular (enxaqueca).

Efeito rebote:

Segundo a *National Headache Foundation*,²² o uso constante de medicamentos que contenham tartarato de ergotamina faz com que as crises de enxaqueca tornem-se mais frequentes, devido ao efeito rebote.

Dor de cabeça, distúrbios visuais, náuseas e vômitos. (*USP DI*, 1988, p. 1013).

Com a descontinuação do tratamento pode surgir dor de cabeça rebote, que é um pouco diferente da cefaléia original. (*AHFS*, 1990, p. 662)

Ketorolac

Indicações terapêuticas: Tratamento da dor.

Efeito rebote:

Autor(es): Shrestha M; Morgan DL; Moreden JM; Singh R; Nelson M; Hayes JE / Instituição: Division of Emergency Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA. / Título: Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. / Fonte: *Ann Emerg Med*. 1995 Dec. 26(6). P 682-6. / Resumo: Neste estudo, comparou-se o efeito analgésico do ketorolac (60mg IM) com a indometacina (50mg VO) no tratamento de 20 pacientes com artrite gotosa aguda. A intensidade da dor de cada paciente foi quantificada numa escala (Wong-Baber) de 0-5 antes do tratamento e 30, 60, 90 e 120 minutos após o mesmo. Todos os pacientes receberam instruções para

²² National Headache Foundation, 428 W. St. James Pl., 2 andar, Chicago, Illinois 60614-2750. Disponível em: <https://headaches.org/2019/06/04/36164/>

Similitude na Farmacologia

continuar a medição para dor em casa, após 6, 12 e 24 horas do tratamento. Após 2 horas, o escore médio de dor do grupo do ketorolac decresceu de 4,5 para 1,4 e o escore médio para o grupo da indometacina decresceu de 4,4 para 1,5 sem diferenças significativas entre os grupos. Após 6 horas, observou-se uma dor rebote no grupo do ketorolac. / UI:96094832

Metisergida

Indicações terapêuticas: Profilaxia da dor de cabeça de origem vascular.

Efeito rebote:

Dor de cabeça, náuseas e vômitos. (*USP DI, 1996, p. 2044*)

Autor(es): Pfaffenrath V; Reiter M / Título: [Drug therapy of migraine] / Fonte: *Wien Med Wochenschr.* 1988 Dec 31. 138(23-24). P 591-9. / **Resumo:** Neste estudo sobre as terapêuticas para a enxaqueca várias drogas foram analisadas. Metoclopramida e domperidona, ergotamina e antiinflamatórios não-hormonais são drogas de escolha para a crise aguda da enxaqueca. Metisergida, pelos seus severos efeitos secundários (enxaqueca de rebote) deveria ser usada apenas caso as demais drogas não funcionem. / Refs: 61. / UI:89131039

Salicilatos (AAS)

Indicações terapêuticas: Tratamento da dor de cabeça.

Efeito rebote:

Dor de cabeça severa ou contínua. (*USP DI, 1996, p. 2589*)

Associação de analgésicos: isometepteno, dicloralfenazona e acetaminofen.

Indicações terapêuticas: Tratamento da dor de cabeça.

Efeito rebote:

Dores de cabeça mais frequentes, severas e com maior dificuldade de tratamento do que as iniciais. (*USP DI, 1996, p. 1793*)

Drogas anestésicas locais

Anestésicos - via tópica (*Benzocaina, Butilcaina, Cincocaina, Lidocaina, Pramocaina, Tetracaina*)

Indicações terapêuticas: Aliviar a dor, o prurido e a inflamação de enfermidades da pele.

Efeito rebote:

Prurido, inflamação ou sensibilidade anormal à dor, inexistentes antes do tratamento. Com o excesso de dose dos anestésicos locais observa-se estimulação do SNC (ansiedade, excitação, nervosismo ou inquietude não habituais) seguida de depressão do SNC (sonolência). (*USP DI, 1996, p. 148*)

Pode ocorrer aumento do prurido, dor, inchaço e neurites. (*AHFS, 1990, p. 1856*)

Anestésicos - via oftálmica (*Proparacaina, Tetracaina*)

Indicações terapêuticas: Alivia a dor, o prurido e a inflamação ocular.

Efeito rebote:

Prurido, inflamação ou sensibilidade anormal à dor (pode ocorrer em seguida ou várias horas após a aplicação). (*USP DI, 1996, p. 131*)

Drogas anestésicas gerais

Alfentanil

Indicações terapêuticas: Anestesia geral ou local.

Efeito rebote:

Autor(es): Ries CR; Scoates PJ; Puil E / Instituição: Department of Anaesthesia, University of British Columbia, Vancouver. / Título: Opisthotonos following propofol: a nonepileptic perspective and treatment strategy / Fonte: *Can J Anaesth.* 1994 May. 41(5 Pt 1). P 414-9. / Resumo: Neste estudo, relata-se a observação de opistótonos recorrentes quando se utilizaram anestésicos como alfentanil, propofol e óxido nitroso. Este efeito rebote ocorre pelo incremento da atividade dos motoneurônios extensores. Como grandes doses de fenitoína e carbamazepina podem resultar em opistótonos pelo fenômeno rebote, recomenda-se reservar a utilização dos anticonvulsivantes para pacientes no pós-anestésico com evidências eletroencefalográficas de crises em atividade. / Comentário: Comment in *Can J Anaesth* 1994 May;41(5 Pt 1):366-71 / Refs: 53. / UI:94332949

Autor(es): Feng J; Kendig JJ / Instituição: Department of Anesthesia, Stanford University School of Medicine, CA 94305-5117, USA. / Título: Selective effects of alfentanil on nociceptive-related neurotransmission in neonatal rat spinal cord. / Fonte: *Br J Anaesth.* 1995 Jun. 74(6). P 691-6. / Resumo: Neste estudo dos efeitos seletivos do alfentanil nos neurotransmissores nociceptivos em cordão raquidiano de ratos neonatais para avaliar a tolerância à droga observou-se que a droga deprimiu os potenciais ventro-basais (sVRP) ao máximo de 85% e os potenciais dorso-basais ao máximo de 50%. Antagonizando-se os efeitos do alfentanil com naloxona, observou-se um significativo rebote na área sVRP de 143% acima dos valores controle. Apesar de não serem observadas evidências agudas de tolerância, ocorreu efeito rebote após a suspensão dos efeitos da droga. / UI:95367392

Autor(es): Mandema JW; Wada DR / Instituição: Department of Anesthesia, Stanford University School of Medicine, California, USA. / Título: Pharmacodynamic model for acute tolerance development to the electroencephalographic effects of alfentanil in the rat. / Fonte: *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Dec. 275(3). P 1185-94. / Resumo: Estudando-se os efeitos do alfentanil no SNC de ratos através de EEG observou-se que esta droga desenvolve tolerância aguda. A tolerância foi modelada por um controle de retroalimentação negativo aos efeitos induzidos pela droga, primeiramente com uma transferência de função. Juntamente com a tolerância, observou-se efeito rebote. / UI:96108606

Halotano

Indicações terapêuticas: Anestesia geral.

Efeito rebote:

Autor(es): Lester GD; Bolton JR; Cullen LK; Thurgate SM / Instituição: Department of Applied Veterinary Medicine, School of Veterinary / Studies, Murdoch University, Western Australia. / Título: Effects of general anesthesia on myoelectric activity of the intestine in horses. / Fonte: *Am J Vet Res.* 1992 Sep. 53(9). P 1553-7. / Resumo: Estudando-se o efeito dos anestésicos na atividade mioelétrica do intestino de cavalos observou-se que durante a anestesia ocorreu um decréscimo na atividade intestinal. Após os dois regimes de tratamento com barbitúricos e halotano ocorreu um aumento rebote na frequência dos estímulos mioelétricos (atividade intestinal) sem alteração na proporção de propagação dos eventos mioelétricos. / UI:93036708

DROGAS PSIQUIÁTRICAS

Drogas ansiolíticas

Barbitúricos (*Amobarbital, Aprobarbital, Secutabarbital, Pentobarbital, Fenobarbital, Secobarbital, Talbutal*)

Indicações terapêuticas: Ansiedade, tensão e apreensão (indução anestésica).

Efeito rebote:

Ansiedade, nervosismo e inquietude. (*USP DI, 1996, p. 511*)

Autor(es): Karler R; Calder LD; Turkanis SA / Título: Prolonged CNS hyperexcitability in mice after a single exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol. / Fonte: *Neuropharmacology*. 1986 Apr. 25(4). P 441-6. / **Resumo:** Neste estudo com THC em que se observou hiperexcitabilidade rebote máxima do sistema nervoso central (SNC) após 24 hs da sua administração em ratos, permanecendo pelas 196 hs seguintes, fez-se analogia ao fenobarbital, em que a hiperexcitabilidade rebote máxima surge 24 hs após a sua administração e permanece pelas 96 hs seguintes. / UI:86231338

Benzodiazepinas (*Alprazolam, Clordiazepóxido, Clorazepato, Diazepam, Halazepam, Lorazepam, Oxazepam, Prazepam, etc.*)

Indicações terapêuticas: Ansiedade (Agorafobia, Síndrome do Pânico, etc.).

Efeito rebote:

Excitação, nervosismo e irritabilidade não habitual ocorrem como reação paradoxal (normalmente, surgem após dois ou três dias, com benzodiazepinas de meia-vida intermediária ou curta, e após 10-20 dias com benzodiazepinas de meia-vida longa, após a interrupção abrupta de doses terapêuticas administradas de forma contínua durante vários meses). (*USP DI, 1996, p. 542, 814*)

Nervosismo, agitação e irritabilidade costumam ocorrer no início do tratamento e com a suspensão abrupta da medicação. (*AHFS, 1990, p. 1129*)

Autor(es): Chouinard G; Labonte A; Fontaine R; Annable L / Título: New concepts in benzodiazepine therapy: rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. / Fonte: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1983. 7(4-6). P 669-73. / **Resumo:** A suspensão abrupta do tratamento com benzodiazepínicos, em pacientes com ansiedade generalizada, induz ansiedade rebote. Num controle clínico observou-se que novas drogas benzodiazepínicas de elevado potencial (alprazolam, clonazepam e bromazepam) possuem maior efeito ansiolítico do que os benzodiazepínicos clássicos.

Autor(es): Swinson RP; Pecknold JC; Kirby ME / Instituição: Department of Psychiatry, Toronto General Hospital, Ont., Canada. / Título: Benzodiazepine dependence. / Fonte: *J Affect Disord*. 1987 Sep-Oct. 13(2). P 109-18. / **Resumo:** Ao utilizar benzodiazepinas no controle da ansiedade observou-se o desenvolvimento de tolerância, dependência e ansiedade rebote após a descontinuação da droga. Se a suspensão é feita abruptamente, severas consequências podem ocorrer. / Refs: 88. / UI:88060091

Autor(es): Lader M / Instituição: Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry, London, UK. / Título: Long-term treatment of anxiety: benefits and drawbacks. / Fonte: *Psychopharmacol Ser*. 1988. 5P 169-79. / **Resumo:** Num estudo sobre o tratamento para a ansiedade com benzodiazepinas por um longo período observou-se, comumente, ansiedade rebote após a suspensão da droga. / Refs: 56. / UI:88320304

Similitude na Farmacologia

Autor(es): Pecknold JC; Swinson RP; Kuch K; Lewis CP / Instituição: McGill University, Montreal, Quebec, Canada. / Título: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. III. Discontinuation effects. / Fonte: *Arch Gen Psychiatry*. 1988 May. 45(5). P 429-36. / Resumo: Neste estudo, 126 pacientes com síndrome do pânico e fobias de evitação (agorafobia) receberam alprazolam e placebo em doses de 2 a 10mg/dia durante oito semanas. A dose do medicamento foi descontinuada (afunilada) gradualmente por um período de quatro semanas e os pacientes foram observados por outras duas semanas após a suspensão total do medicamento. Sessenta dos 63 pacientes tratados com alprazolam e 49 dos 63 tratados com placebo chegaram até o período de afunilamento e abandonaram o estudo. Após a melhora no período de tratamento ativo, o grupo tratado com alprazolam apresentou significativa recidiva entre a primeira e a última semana de afunilamento. Entretanto, durante a segunda semana pós-descontinuação (afunilamento), não se observou diferença significativa com o grupo placebo. No grupo tratado com alprazolam, 27% relataram ataques rebote de pânico durante a descontinuação da droga e 13% relataram ansiedade rebote na Escala de Ansiedade de Hamilton. Observou-se síndrome de abstinência distinta, transitória e de leve a moderada, em 35% dos pacientes tratados com alprazolam. A coexistência de sintomas rebote com a síndrome de abstinência ocorreu em 10% dos pacientes, mas ambos terminaram ao final da segunda semana sem alprazolam. Recomenda-se que pacientes com síndrome do pânico sejam tratados por um longo período, no mínimo de seis meses, e que a medicação seja descontinuada por um período prolongado, no mínimo de oito semanas, especialmente quando doses altas são utilizadas. / UI:88192282

Autor(es): Tesar GE / Instituição: Clinical Psychopharmacology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston 02114. / Título: High-potency benzodiazepines for short-term management of panic disorder: the U.S. experience. / Fonte: *J Clin Psychiatry*. 1990 May. 51 SupplP 4-10; discussion 50-3. / Resumo: Avaliando-se o efeito ansiolítico dos benzodiazepínicos no tratamento da síndrome do pânico, alprazolam apresentou grande eficácia. Diazepam e lorazepam mostraram sua efetividade em outros estudos. Clonazepam (meia-vida longa) apresentou efeitos satisfatórios, embora 20% dos pacientes não apresentaram nenhuma melhora. Dependência e ansiedade de rebote apareceram como efeitos adversos bastante comuns. A descontinuação do alprazolam apresentou importante ansiedade de rebote. / Refs: 59. / UI:90243623

Autor(es): Kales A / Instituição: Department of Psychiatry, Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey. / Título: Benzodiazepine hypnotics and insomnia. / Fonte: *Hosp Pract (Off Ed)*. 1990 Sep. 25 Suppl 3P 7-21; discussion 22-3. / Resumo: De acordo com as propriedades farmacológicas e farmacocinéticas das benzodiazepinas, que determinam os efeitos das mesmas, a rápida eliminação da droga (benzodiazepinas de meia-vida curta) é a principal responsável pelo estado de hiperexcitabilidade (ansiedade durante a administração da droga e insônia rebote após a suspensão). / Refs: 103. / UI:90383242

Autor(es): Teboul E; Chouinard G / Instituição: Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec. / Título: A guide to benzodiazepine selection. Part II: Clinical aspects. / Fonte: *Can J Psychiatry*. 1991 Feb. 36(1). P 62-73. / Resumo: De acordo com as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas das benzodiazepinas, seus efeitos clínicos variam. Aquelas que são rapidamente eliminadas produzem os mais pronunciados efeitos rebote. / Refs: 166. / UI:91230519

Autor(es): Noyes R Jr; Garvey MJ; Cook B; Suelzer M / Instituição: Department of Psychiatry, University of Iowa College of Medicine, Iowa City. / Título: Controlled discontinuation of benzodiazepine treatment for patients with panic disorder / Fonte: *Am J Psychiatry*. 1991 Apr. 148(4). P 517-23. / Resumo: Neste estudo para se avaliar os efeitos da descontinuação das benzodiazepinas de ações intermediária e longa, 50 pacientes com síndrome do pânico foram analisados. Os pacientes que fizeram uso de alprazolam apresentaram, mais rapidamente e em maior intensidade, ansiedade rebote, quando comparados com aqueles que receberam diazepam,

Similitude na Farmacologia

após a descontinuação das drogas. / Comentário: Comment in Am J Psychiatry 1991 Nov;148(11):1621 / UI:91174091

Autor(es): Anseau M; Von Frenckell R / Instituição: Unite de Psychiatrie, C.H.U. du Sart Tilman, Liege, Belgique. / Título: [Value of prazepam drops in the brief treatment of anxiety disorders] / Fonte: *Encephale*. 1991 Jul-Aug. 17(4). P 291-4. / Resumo: Numa avaliação do efeito do prazepam no tratamento da ansiedade, em 40 pacientes, um quarto apresentou ansiedade de rebote após a suspensão da droga. / UI:92070313

Autor(es): Schweizer E; Patterson W; Rickels K; Rosenthal M / Instituição: Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia 19104-2649. / Título: Double-blind, placebo-controlled study of a once-a-day, sustained-release preparation of alprazolam for the treatment of panic disorder. / Fonte: *Am J Psychiatry*. 1993 Aug. 150(8). P 1210-5. / Resumo: O intuito deste estudo foi verificar a eficácia do alprazolam no tratamento da síndrome do pânico. Selecionaram-se 194 pacientes com diagnóstico de agorafobia com ataques de pânico ou síndrome do pânico com evitação fóbica limitada, que receberam oito semanas de tratamento duplo-cego com alprazolam ou placebo. Observou-se uma significativa melhora no grupo que recebeu alprazolam quanto à ansiedade, ao pânico e à fobia de evitação, quando comparados com o grupo que recebeu placebo. Comparando-se os pacientes tratados com alprazolam com os que receberam placebo, 85% contra 61%, respectivamente, reportaram bloqueio completo dos ataques de pânico no final das seis semanas de tratamento. A descontinuação do alprazolam foi associada com moderados mas transitórios níveis de aflição e angústia em 48% dos pacientes; a descontinuação do placebo causou aflição e angústia em somente 10% dos pacientes. Estes resultados demonstraram que a par da efetividade do alprazolam no tratamento agudo da síndrome do pânico, observou-se efeito rebote com a rápida retirada da droga após o tratamento por seis semanas. / UI:93318973

Autor(es): Vgontzas AN; Kales A; Bixler EO / Instituição: Sleep Research and Treatment Center, Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey 17033, USA. / Título: Benzodiazepine side effects: role of pharmacokinetics and pharmacodynamics. / Fonte: *Pharmacology*. 1995 Oct. 51(4). P 205-23. / Resumo: Buscando-se as características das benzodiazepinas que promovem efeitos colaterais como o efeito rebote observou-se que a rápida eliminação da droga e a grande afinidade por receptores de ligação devam ser as principais características que induzem ao mesmo. / Refs: 196. / UI:96151005

Autor(es): Mandos LA; Rickels K; Cutler N; Roeschen J; Keppel Hesselink JM; Schweizer E / Instituição: Philadelphia College of Pharmacy and Science, PA, USA. / Título: Placebo-controlled comparison of the clinical effects of rapid discontinuation of ipsapirone and lorazepam after 8 weeks of treatment for generalized anxiety disorder. / Fonte: *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 Nov. 10(4). P 251-6. / Resumo: Num estudo comparativo entre a descontinuação rápida do tratamento com ipsapirona e lorazepam, após oito semanas de tratamento de distúrbios da ansiedade, observou-se que enquanto pacientes tratados com ipsapirona não apresentaram ansiedade rebote, 25% dos pacientes tratados com lorazepam apresentaram ansiedade rebote. / UI:96308556

Buspirona (ação ansioeletiva)

Indicações terapêuticas: Ansiedade.

Efeito rebote:

Inquietude, nervosismo e excitação não habitual. (*USP DI*, 1996, p. 676; *AHFS*, 1990, p. 1274)

Autor(es): Anseau M; Papart P; Gerard MA; von Frenckell R; Franck G / Instituição: Psychiatric Unit, Centre Hospitalier Universitaire de Liege, Belgium. / Título: Controlled comparison of buspirone and oxazepam in generalized anxiety. / Fonte: *Neuropsychobiology*. 1990-91. 24(2). P 74-8. / Resumo: A atividade ansiolítica, a tolerância e os sintomas de supressão da buspirona e do oxazepam foram comparados em dois grupos de 14 e 12 pacientes, respectivamente,

Similitude na Farmacologia

que sofriam de ansiedade generalizada. Um período de seis semanas de administração da droga foi precedido e seguido por uma e duas semanas de administração de placebo, respectivamente. A avaliação clínica da ansiedade foi realizada antes e após a droga, com a Escala de Ansiedade de Hamilton e a subescala AMDP. A dose diária inicial de buspirona foi de 15mg e a de oxazepam foi de 45mg, com dose média final de 22,2mg e 55,8mg respectivamente. Os resultados mostraram uma menor atividade ansiolítica da buspirona comparada ao oxazepam, com diminuição da ação após duas semanas de tratamento. A ansiedade rebote após a descontinuação abrupta da droga não difere significativamente entre as drogas. / UI:92187061

Meprobamato

Indicações terapêuticas: Ansiedade.

Efeito rebote:

Excitação não habitual (reação paradoxal), inquietude, nervosismo, pesadelos e problemas para dormir. (*USP DI, 1996, p. 1991; AHFS, 1990, p. 1288*)

Drogas sedativas ou hipnóticas

Barbitúricos (*Amobarbital, Aprobarbital, Secutabarbital, Pentobarbital, Fenobarbital, Secobarbital, Talbutal*)

Indicações terapêuticas: Sedação ligeira e insônia.

Efeito rebote:

Excitação não habitual (reação paradoxal). Problemas para dormir, aumento dos sonhos ou pesadelos. (*USP DI, 1996, p. 511; AHFS, 1990, p. 1127*)

Benzodiazepinas (*Brotizolam, Clordiazepóxido, Clorazepato, Diazepam, Flurazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam, Quazepam, Temazepam, Triazolam, etc.*)

Indicações terapêuticas: Sedação consciente e insônia.

Efeito rebote:

Transtornos do sono (depois da privação de doses únicas noturnas da maioria das benzodiazepinas observa-se insônia rebote; após a suspensão de benzodiazepinas de meia-vida longa a insônia rebote pode surgir após 10-20 dias, devido à demora na metabolização das mesmas). (*USP DI, 1996, p. 542; AHFS, 1990, p. 1129*)

Autor(es): McElnay JC; Jones ME; Alexander B / Título: Temazepam (Restoril, Sandoz Pharmaceuticals). / Fonte: *Drug Intell Clin Pharm.* 1982 Sep. 16(9). P 650-6. / **Resumo:** Temazepam é um benzodiazepínico hipnótico indicado para o tratamento da insônia. Clinicamente, os pacientes reportam aumento nos parâmetros do sono, incluindo a latência do início do sono. Sua eficácia é comparável aos demais barbitúricos. Como efeitos secundários apresenta sonolência, tontura e letargia. As maiores consequências, que necessitam posterior esclarecimento, incluem as propriedades de indução do sono e a relativa incidência de efeitos remanescentes, além da insônia rebote, quando comparados com benzodiazepínicos de ação longa. / Refs: 46. / UI:83026938

Autor(es): Kales A; Kales JD / Título: Sleep laboratory studies of hypnotic drugs: efficacy and withdrawal effects. / Fonte: *J Clin Psychopharmacol.* 1983 Apr. 3(2). P 140-50. / **Resumo:** Neste estudo sobre tratamento da insônia, flurazepam, temazepam e triazolam foram comparados. Com temazepam, droga de rápida eliminação (meia-vida curta), a insônia rebote, de grau moderado, ocorre frequentemente após a suspensão da droga. Triazolam, outra droga de rápida eliminação, causou insônia rebote imediata, severa e frequente, após a suspensão da administração. Com

Similitude na Farmacologia

flurazepam, uma droga de eliminação lenta (meia-vida longa), os distúrbios do sono pela suspensão da medicação demoraram a aparecer, em intensidade suave. / Refs: 91. / UI:83186893

Autor(es): Vela-Bueno A; Oliveros JC; Dobladez-Blanco B; Arrigain-Ijurra S; Soldatos CR; Kales A / Título: Brotizolam: a sleep laboratory evaluation. / Fonte: *Eur J Clin Pharmacol*. 1983. 25(1). P 53-6. / Resumo: Brotizolam (0,25mg) foi avaliado num estudo em laboratório de sono em 10 sujeitos saudáveis. O estudo abrangeu 10 noites consecutivas, incluindo quatro noites iniciais com placebo, três noites com a droga e três noites finais com placebo. Observou-se um aumento significativo no tempo de sono total com a administração noturna da droga; este incremento ocorreu, primariamente, no terço inicial da noite. Durante o dia seguinte após a administração noturna da droga, observou-se presença de ansiedade e tensão rebote, em níveis superiores aos basais. Após a suspensão da droga ocorreu um aumento significativo no tempo total de vigília, acima dos níveis basais, em 40% dos pacientes, nas primeira e terceira noites após a suspensão. / UI:84004597

Autor(es): Mitler MM; Seidel WF; van den Hoed J; Greenblatt DJ; Dement WC / Título: Comparative hypnotic effects of flurazepam, triazolam, and placebo: a long-term simultaneous nighttime and daytime study. / Fonte: *J Clin Psychopharmacol*. 1984 Feb. 4(1). P 2-13. / Resumo: Neste estudo analisou-se o sono e as funções diurnas em 21 pacientes com insônia (insônia psicofisiológica primária ou secundária; insônia associada a distúrbios da personalidade) sob a ação de flurazepam (30mg), triazolam (0,5mg) e placebo. O estudo foi realizado em três grupos de sete pacientes, por nove semanas consecutivas, com três noites de sono registradas em cada semana. Os testes de alerta e desempenho diários foram realizados durante as semanas 1, 3, 5, 7 e 8. Flurazepam mostrou eficácia hipnótica nas semanas 3-5, enquanto triazolam mostrou atividade hipnótica nas semanas 3-7. Embora sem grande significância, a descontinuação de flurazepam produziu insônia rebote em 6 dos 7 sujeitos analisados, durante as 2 semanas seguintes. A relação entre a concentração plasmática de desalkylflurazepam, o principal metabólito ativo do flurazepam, e os distúrbios do sono, sugerem que o início da insônia rebote depende da queda abrupta do nível sanguíneo da droga. A descontinuação do triazolam produz uma significativa insônia rebote na primeira e segunda noite após a suspensão da droga. / UI:84112155

Autor(es): Adam K; Oswald I / Título: Effects of lormetazepam and of flurazepam on sleep. / Fonte: *Br J Clin Pharmacol*. 1984 May. 17(5). P 531-8. / Resumo: Nove pessoas com problemas de sono, na média de 61 anos, participaram deste estudo durante três períodos de 3 semanas, para testar os efeitos hipnóticos das drogas lormetazepam (1mg e 2,5mg) e flurazepam (30mg). Usando medidas eletrofisiológicas constatou-se um aumento no sono de 0,75 hora em cada tratamento, principalmente no estágio 2 do sono. Os tratamentos reduzem o atraso para adormecer e induzem um mais rápido despertar, com pequena diferença entre os mesmos. O sono de ondas curtas foi reduzido com flurazepam e lormetazepam (2,5mg). Após a suspensão da administração de flurazepam os efeitos da droga persistem por mais 7 noites. Em contraste, quando lormetazepam (2,5mg) foi suspenso, observou-se uma significativa redução rebote na duração do sono, abaixo dos níveis basais, por 3 noites, ocorrendo um efeito similar mas menos significativo após a suspensão de lormetazepam (1mg). Insônia nas últimas duas horas de sono, durante a terceira semana de consumo da droga, foi reduzida abaixo dos níveis basais com flurazepam, mas foi pouco afetada com lormetazepam. As diferenças ocorridas com os diversos tratamentos podem ser atribuídas à longa ação de flurazepam contra a mais rápida eliminação de lormetazepam. / UI:84231877

Autor(es): Melo de Paula AJ / Título: Comparative study of lormetazepam and flurazepam in the treatment of insomnia. / Fonte: *Clin Ther*. 1984. 6(4). P 500-8. / Resumo: Neste estudo com 60 pacientes, divididos em três grupos de 15, verificou-se a ação do lormetazepam (1mg e 2mg), flurazepam (30mg) e placebo, em pacientes com insônia inicial, intermediária e final. Observando-se um eficiente controle da insônia com estas drogas, constatou-se insônia rebote em um paciente que recebeu lormetazepam (1mg) e em três que receberam flurazepam. / UI:84282504

Autor(es): Clark BG; Jue SG; Dawson GW; Ward A / Título: Loprazolam. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in insomnia. /

Similitude na Farmacologia

Fonte: *Drugs*. 1986 Jun. 31(6). P 500-16. / Resumo: Loprazolam, uma benzodiazepina de meia-vida curta, mostrou vantagens sobre as benzodiazepinas de meia-vida longa, particularmente nos efeitos residuais sedativos. Mostrando-se mais efetiva do que outras benzodiazepinas, foi observada insônia rebote três dias após a suspensão da droga. / Refs: 54. / UI:86274159

Autor(es): Kales A; Bixler EO; Vela-Bueno A; Soldatos CR; Niklaus DE; Manfredi RL / Título: Comparison of short and long half-life benzodiazepine hypnotics: triazolam and quazepam. / Fonte: *Clin Pharmacol Ther*. 1986 Oct. 40(4). P 378-86. / Resumo: Neste estudo comparou-se os efeitos de benzodiazepinas de meia-vida curta (triazolam) e longa (quazepam) em 22 sessões noturnas em laboratórios de estudo. Triazolam mostrou um desenvolvimento rápido de tolerância, efeitos colaterais, insônia e ansiedade rebote, enquanto quazepam mostrou maior efetividade. / UI:87003287

Autor(es): Rickels K; Morris RJ; Mauriello R; Rosenfeld H; Chung HR; Newman HM; Case WG / Título: Brotizolam, a triazolothienodiazepine, in insomnia. / Fonte: *Clin Pharmacol Ther*. 1986 Sep. 40(3). P 293-9. / Resumo: Neste estudo, 63 pacientes com insônia crônica foram tratados com brotizolam (0,25mg e 0,5mg) ou placebo. Brotizolam produziu significativo aumento do sono. Observou-se insônia rebote em todos os pacientes, após a alternância da droga com placebo (suspensão da droga). / UI:86299315

Autor(es): Kales A; Bixler EO; Soldatos CR; Jacoby JA; Kales JD / Título: Lorazepam: effects on sleep and withdrawal phenomena. / Fonte: *Pharmacology*. 1986. 32(3). P 121-30. / Resumo: Lorazepam, uma droga ansiolítica, foi avaliada no seu potencial de induzir e manter o sono, na dose de 2mg/noite. Inicialmente e com a continuidade do uso da droga, ela foi moderadamente efetiva em induzir e manter o sono. Como efeito secundário, observou-se aumento da ansiedade e da tensão no dia seguinte à ingestão, no uso contínuo da droga. Após a suspensão da droga, houve uma marcada e significativa piora no sono, acima dos níveis basais (insônia rebote) na terceira noite, assim como um significativo aumento na tensão e na ansiedade no dia seguinte (ansiedade rebote). O grau máximo de piora do sono após a suspensão da droga foi muitas vezes semelhante ao grau máximo de melhora do sono com o uso da droga. / UI:86177952

Autor(es): Kales A; Bixler EO; Vela-Bueno A; Soldatos CR; Manfredi RL / Instituição: Department of Psychiatry, Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey. / Título: Alprazolam: effects on sleep and withdrawal phenomena. / Fonte: *J Clin Pharmacol*. 1987 Jul. 27(7). P 508-15. / Resumo: Num protocolo em laboratório de sono, alprazolam foi testado no tratamento de insônia crônica na dose de 1mg durante sete noites seguidas, com 4 noites anteriores e cinco posteriores de placebo. Nas primeiras três noites da droga (noites 5 a 7), observou-se uma resposta efetiva na indução e na manutenção do sono. Entretanto, no final da primeira semana da droga (noites 9 a 11), ocorreu uma diminuição de 40% da eficácia. Durante o uso da droga, um paciente relatou alguma dificuldade em controlar suas emoções quando em contato com outros, que sugeriu a presença de desinibição. Na terceira noite após a suspensão da droga, observou-se um aumento significativo na dificuldade para dormir, acima dos níveis basais (insônia rebote). Esta piora comparou-se em magnitude ao pico de melhora do sono durante a administração da droga. / UI:88008444

Autor(es): Greenblatt DJ; Harmatz JS; Zinny MA; Shader RI / Título: Effect of gradual withdrawal on the rebound sleep disorder after discontinuation of triazolam. / Fonte: *N Engl J Med*. 1987 Sep 17. 317(12). P 722-8. / Resumo: Num estudo randomizado e duplo-cego 30 voluntários com insônia (grupo de suspensão abrupta da droga) receberam triazolam, 0,5mg/noite durante 7-10 noites. Os outros 30 sujeitos (grupo de suspensão gradual da droga) receberam triazolam, 0,5mg por 7 noites, 0,25mg por 2 noites e 0,125mg por duas noites; ambos os grupos com um período inicial e outro final de placebo. O triazolam reduziu significativamente o período de latência do sono e prolongou a duração do mesmo, reduzindo o número de episódios de despertar noturno. No grupo de suspensão abrupta da droga o nível plasmático de triazolam foi indetectável na manhã seguinte à primeira noite da substituição por placebo e os sujeitos relataram prolongamento do período de

Similitude na Farmacologia

latência do sono (57 minutos acima do nível basal), redução na duração do sono (1,4 horas menos que o nível basal) e aumento nos episódios de despertar noturno (1,2 por noite acima dos níveis basais). Os sintomas de transtornos rebote do sono terminaram em duas noites e houve uma reversão em direção aos níveis basais nas noites subsequentes, com placebo. No grupo de descontinuação gradual, entretanto, o nível plasmático de triazolam declinou gradualmente para zero e os sintomas rebote declinaram ou desapareceram. Conclui-se que os transtornos rebote do sono após a descontinuação abrupta do triazolam podem ser atenuados por um regime de descontinuação gradual da droga. / UI:87315225

Autor(es): Ankier SI; Goa KL / Instituição: Charterhouse Clinical Research Unit Ltd, London. / Título: Quazepam. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in insomnia. / Fonte: *Drugs*. 1988 Jan. 35(1). P 42-62. / Resumo: Quazepam é uma benzodiazepina de meia-vida longa (27-41 horas), que mantém um efeito hipnótico por longo tempo de tratamento (4 semanas) em pacientes com insônia crônica. Por ser mais lentamente eliminada do que o triazolam ela causa menor insônia rebote após a suspensão do tratamento. A falta de insônia rebote deve-se ao fato do quazepam apresentar um maior alcance de ação após a suspensão da droga (metabólitos com atividade farmacológica mais duradoura). / Refs: 62. / UI:88151692

Autor(es): Langley MS; Clissold SP / Instituição: ADIS Drug Information Services, Manchester. / Título: Brotizolam. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy as an hypnotic. / Fonte: *Drugs*. 1988 Feb. 35(2). P 104-22. / Resumo: No estudo de brotizolam, uma nova tienotriazolodiazepina, observou-se leve insônia rebote em alguns pacientes, quando a droga foi suspensa. / Refs: 67. / UI:88185233

Autor(es): Kales A; Manfredi RL; Vgontzas AN; Bixler EO; Vela-Bueno A; Fee EC / Instituição: Sleep Research and Treatment Center, Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey 17033. / Título: Rebound insomnia after only brief and intermittent use of rapidly eliminated benzodiazepines. / Fonte: *Clin Pharmacol Ther*. 1991 Apr. 49(4). P 468-76. / Resumo: Tremazepam e triazolam, benzodiazepinas com ação hipnótica, foram administradas de forma contínua e intermitente em 18 indivíduos com insônia, estudados em 12 noites de sono laboratorial. Nos períodos em que triazolam foi administrada de uma forma descontínua ocorreu insônia rebote após a suspensão da mesma, aumentando em torno de 50% o período de vigília. Com temazepam este efeito foi mais variável, aumentando em 39% o período de vigília. / UI:91199512

Autor(es): Roth T; Roehrs TA / Instituição: Sleep Disorders and Research Center, Henry Ford Hospital, Detroit, MI 48202. / Título: A review of the safety profiles of benzodiazepine hypnotics. / Fonte: *J Clin Psychiatry*. 1991 Sep. 52 SupplP 38-41. / Resumo: Nesta revisão do uso das benzodiazepinas como hipnótico, ressalta-se que a insônia rebote que ocorre após a suspensão da droga está relacionada à meia-vida da droga. / Refs: 23. / UI:91373294

Autor(es): Benoit O / Instituição: URA CNRS 1159, hospital de La Salpetriere, Paris, France. / Título: [Benefits and risks of hypnotics] / Fonte: *Neurophysiol Clin*. 1991 Oct. 21(4). P 245-65. / Resumo: Numa revisão sobre benefícios e riscos do uso de hipnóticos em insônia crônica chegou-se ao consenso de que os benzodiazepínicos apresentam tolerância durante o período de uso e insônia rebote após a descontinuação da droga. / Refs: 70. / UI:92178170

Autor(es): Merlotti L; Roehrs T; Zorick F; Roth T / Instituição: Henry Ford Hospital, Sleep Disorders and Research Center, Detroit, Michigan 48202. / Título: Rebound insomnia: duration of use and individual differences. / Fonte: *J Clin Psychopharmacol*. 1991 Dec. 11(6). P 368-73. / Resumo: Neste estudo avaliou-se a consistência, a duração de uso e a diferença individual na insônia rebote. Onze homens saudáveis com 20-30 anos e com sono normal por parâmetros subjetivos e critério polissonográfico receberam triazolam (0,50mg) por 1, 6 e 12 noites, e placebo por 12 noites; todos seguidos por 2 noites de placebo. Triazolam aumentou o período de sono, sem diferenças nos efeitos entre a primeira e a última noite de tratamento. No seguimento da descontinuação da droga, a eficácia de sono reduziu quando comparada ao placebo, mas a duração

Similitude na Farmacologia

da administração não alterou a incidência ou a intensidade de insônia rebote. Aqueles sujeitos que apresentaram o menor período de sono (5) após a descontinuação da droga com o tratamento de 12 noites também tiveram menor período de sono após a descontinuação da droga com o tratamento de 6 e 12 noites. / UI:92121477

Etinamato (Ethchlorvynol)

Indicações terapêuticas: Insônia.

Efeito rebote:

Excitação não habitual (reação paradoxal). Inquietude, nervosismo e irritabilidade. Problemas para dormir. (*USP DI, 1996, p. 1412; AHFS, 1990, p. 1282*)

Glutetimida

Indicações terapêuticas: Insônia.

Efeito rebote:

Excitação não habitual (reação paradoxal). Problemas para dormir, aumento dos sonhos e pesadelos. (*USP DI, 1996, p. 1544; AHFS, 1990, p. 1284*)

Hidrato de cloral

Indicações terapêuticas: Sedação, insônia.

Efeito rebote:

Excitação não habitual (reação paradoxal), nervosismo, inquietude e sonambulismo. (*USP DI, 1996, p. 800; AHFS, 1990, p. 1278*)

Metiprilom

Indicações terapêuticas: Insônia.

Efeito rebote:

Excitação não habitual (reação paradoxal), inquietude, nervosismo, aumento dos sonhos, pesadelos e problemas para dormir. (*USP DI, 1996, p. 1890; AHFS, 1990, p. 1291, 1292*)

Midazolam (BZD de ação curta, coadjuvante da anestesia geral)

Indicações terapêuticas: Sedação consciente.

Efeito rebote:

Excitação, ansiedade, nervosismo, irritabilidade ou inquietude não habitual (reação paradoxal); insônia e distúrbios do sono. (*USP DI, 1996, p. 2074; AHFS, 1990, p. 1266*)

Autor(es): Kales A; Soldatos CR; Bixler EO; Goff PJ; Vela-Bueno A / Título: Midazolam: dose-response studies of effectiveness and rebound insomnia. / Fonte: *Pharmacology*. 1983. 26(3). P 138-49. / Resumo: O fenômeno rebote foi investigado na utilização do hipnótico midazolam em diversas doses observando-se que após a suspensão da droga ocorria insônia rebote, em determinada dose em níveis superiores aos basais. / UI:83170233

Autor(es): Hegelbach-Feller DA; Tschopp JM; Christeller S; Fabre J / Instituição: University of Geneva, Department of Medicine, Medical Policlinic, Switzerland. / Título: Comparison of the short-acting benzodiazepines midazolam and triazolam with placebo. / Fonte: *Arzneimittelforschung*. 1988 Mar. 38(3). P 387-92. / Resumo: Num estudo randomizado e comparativo entre midazolam, triazolam e placebo com 30 pacientes, em 11 noites consecutivas, observou-se efeito hipnótico rebote mais marcante na suspensão do triazolam do que com midazolam. / UI:88251533

Similitude na Farmacologia

Autor(es): Luger TJ; Morawetz RF; Mitterschiffthaler G / Instituição: Univ. Klinik fur Anaesthesie und Allgemeine Intensivmedizin, Innsbruck, Austria. / Título: Additional subcutaneous administration of flumazenil does not shorten recovery time after midazolam / Fonte: *Br J Anaesth.* 1990 Jan. 64(1). P 53-8. / Resumo: Na utilização do flumazenil, um específico antagonista benzodiazepínico, para antagonizar os efeitos sedativos do midazolam em pós-operatórios cirúrgicos observou-se sedação rebote após 90 minutos. / Comentário: Comment in Br J Anaesth 1990 Aug;65(2):292 / UI:90148882

Morfina

Efeito rebote:

Autor(es): van der Laan JW; de Groot G / Instituição: National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands. / Título: Changes in locomotor-activity patterns as a measure of spontaneous morphine withdrawal: no effect of clonidine. / Fonte: *Drug Alcohol Depend.* 1988 Oct. 22(1-2). P 133-40. / Resumo: A atuação da clonidina como antídoto aos efeitos da suspensão da morfina (efeito rebote) foi estudada em ratos. Como efeito rebote na atividade motora, a suspensão da morfina causou, inicialmente, no curso de três semanas, um aumento na atividade motora diurna. A atividade decresce intensamente à noite, sendo este efeito máximo na segunda noite após a suspensão. Após quatro noites, a atividade noturna foi restabelecida. O tratamento com clonidina não alterou em nada o decréscimo da atividade locomotora noturna em animais dependentes de morfina. Em animais não-dependentes, clonidina induziu um efeito bifásico na atividade motora, isto é, um decréscimo nas primeiras horas da noite e um incremento na segunda parte da noite, considerado este último como um fenômeno rebote que ocorreu após três injeções da droga. / UI:89170237

Autor(es): Magnus-Ellenbroek B; Havemann-Reinecke U / Instituição: Psychiatric Hospital, University of Göttingen, Federal Republic of Germany. / Título: Morphine-induced hyperactivity in rats - a rebound effect? / Fonte: *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1993 Jun. 347(6). P 635-42. / Resumo: O efeito natural de hiperatividade tardia induzida pela administração sistêmica de morfina foi estudada em ratos. Após a administração de morfina observaram-se 3 fases: 1) Uma fase depressiva (acinesia) durando 1,5-2,0 horas; 2) Na sequência, uma fase intermediária por 1,0-1,5 hora, predominando acinesia, mas interrompida por súbitos arrebatamentos de hiperatividade; 3) Finalmente, uma fase de hiperatividade por 1,5-2,0 horas, caracterizada por igual intensificação na atividade e esterotipia locomotora. / UI:93368679

Prometazina (antihistamínico, coadjuvante da anestesia geral)

Indicações terapêuticas: Sedação.

Efeito rebote:

Excitação, nervosismo, euforia, inquietude e irritabilidade contínuas e não habituais (reação paradoxal); distúrbios do sono e pesadelos. (*USP DI, 1988, p. 1845; AHFS, 1990, p. 1294, 1295*)

Trazodone (antidepressivo)

Indicações terapêuticas: Tratamento da depressão; hipnótico.

Efeito rebote:

Autor(es): Montgomery I; Oswald I; Morgan K; Adam K / Título: Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration. / Fonte: *Br J Clin Pharmacol.* 1983 Aug. 16(2). P 139-44. / Resumo: Os efeitos do trazodone no ritmo de sono foram avaliados por registro eletrofisiológico em nove pacientes com insônia (idade média de 61 anos) na dose de 150mg/noite durante 3 semanas. A qualidade do sono melhorou significativamente na primeira e segunda semana, embora tenha ocorrido importante insônia rebote na segunda noite após a suspensão da

Similitude na Farmacologia

droga. Ocorreu aumento na duração das ondas curtas de sono (estágios 3 e 4) com um rebote negativo após a suspensão da droga. Ela reduziu o tempo de sono REM com um rebote acima dos níveis basais após a suspensão da droga. / UI:84000163

Autor(es): Otani K; Tanaka O; Kaneko S; Ishida M; Yasui N; Fukushima Y / Instituição: Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University Hospital, Japan. / Título: Mechanisms of the development of trazodone withdrawal symptoms. / Fonte: *Int Clin Psychopharmacol*. 1994 Summer. 9(2). P 131-3. / Resumo: Três casos desenvolveram sintomas após a suspensão de trazodone, apesar da gradual descontinuação de doses terapêuticas da droga. Este fato sugere que efeitos do trazodone e seu metabólito m-clorofenilpiperazina no sistema serotoninérgico podem resultar em rebote noradrenérgico após a descontinuação, estando a pequena meia-vida destes componentes envolvidos no desenvolvimento destes sintomas. / UI:94334553

Zopiclone

Indicações terapêuticas: Sedação, insônia.

Efeito rebote:

Autor(es): Lader M; Frcka G / Título: Subjective effects during administration and on discontinuation of zopiclone and temazepam in normal subjects. / Fonte: *Pharmacopsychiatry*. 1987 Mar. 20(2). P 67-71. / Resumo: Num experimento com indivíduos saudáveis, administrando-se zopiclone, observou-se insônia rebote após um curto período de utilização e diminuição da mesma com o prolongamento do tratamento. / UI:87232177

Autor(es): Pecknold J; Wilson R; le Morvan P / Instituição: Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canada. / Título: Long term efficacy and withdrawal of zopiclone: a sleep laboratory study. / Fonte: *Int Clin Psychopharmacol*. 1990 Apr. 5 Suppl 2P 57-67. / Resumo: Neste estudo avaliou-se a efetividade do uso de zopiclone em períodos curtos, intermediários e longos, assim como os efeitos após a suspensão do tratamento em 11 pacientes com insônia crônica. Zopiclone diminuiu significativamente o tempo de vigília, aumentando o tempo total e a eficácia de sono. Após a suspensão da droga observou-se marcante insônia e ansiedade diurna rebotes na semana posterior, em 10% dos pacientes. / UI:90354644

Autor(es): Wadworth AN; McTavish D / Instituição: Adis International Limited, Auckland, New Zealand. / Título: Zopiclone. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an hypnotic [published erratum appears in *Drugs Aging* 1994 Jan;4(1):62] / Fonte: *Drugs Aging*. 1993 Sep-Oct. 3(5). P 441-59. / Resumo: Zopiclone é uma ciclopirolona que atua no complexo GABA receptor e é utilizado como hipnótico no lugar das benzodiazepinas por apresentar melhores resultados e menores efeitos colaterais. Insônia de rebote pode ocorrer, raramente, após a suspensão da droga. / Refs: 189. / UI:94060508

Tetrahydrocannabinol (THC) - Dronabinol

Efeito rebote:

Enquanto o uso crônico de *Dronabinol*, indicado para náuseas, vômitos e anorexia nervosa, causa diminuição da motivação, da cognição, do julgamento e da percepção, a suspensão abrupta da droga causa irritabilidade, insônia e agitação, que permanecem por algumas semanas. (*USP DI, 1996, p. 1310*)

Autor(es): Karler R; Calder LD; Turkanis AS / Título: Prolonged CNS hyperexcitability in mice after a single exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol. / Fonte: *Neuropharmacology*. 1986 Apr. 25(4). P 441-6. / Resumo: A simples exposição de ratos ao THC resulta em uma hiperexcitabilidade “rebote”, induzindo convulsões. A magnitude da hiperexcitabilidade é dose-dependente, ocorrendo o pico dos efeitos 24 horas após o tratamento e permanecendo por 196 horas. O período de duração da hiperexcitabilidade rebote compara-se ao do fenobarbital, que apresenta seu pico 48 horas após a administração da droga e retorna ao valor de controle em 96 horas. / UI:86231338

Drogas estimulantes do sistema nervoso central (SNC)

Anfetaminas (*Anfetamina, Dexanfetamina, Fenfluramina, Metanfetamina*)

Indicações terapêuticas: Síndrome do déficit de atenção, narcolepsia, supressão do apetite.

Efeito rebote:

Depois dos efeitos estimulantes (aumento da atividade motora e do estado de alerta, diminuição da sonolência e da sensação de fadiga) pode ocorrer cansaço ou debilidade não habitual; sonolência, tremor e depressão mental. (*USP DI, 1996, p. 93; AHFS, 1990, p. 1219, 1227*)

Autor(es): Porrino LJ; Rapoport JL; Behar D; Ismond DR; Bunney WE Jr / Título: A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys. Stimulant drug effects. / Fonte: *Arch Gen Psychiatry*. 1983 Jun. 40(6). P 688-93. / **Resumo:** A atividade motora diária foi avaliada num ambiente natural em 12 meninos hiperativos durante 4 semanas (672 horas consecutivas). Foi administrada dextroanfetamina em semanas alternadas com placebo. Quando os meninos recebiam dextroanfetamina a atividade motora era significativamente diminuída por um período de 8 horas após a administração da droga. Este decréscimo foi seguido por um período de pequeno mas significativo incremento na atividade (“rebote”). / UI:83203307

Autor(es): Hernandez L; Parada M; Hoebel BG / Título: Amphetamine-induced hyperphagia and obesity caused by intraventricular or lateral hypothalamic injections in rats. / Fonte: *J Pharmacol Exp Ther*. 1983 Nov. 227(2). P 524-30. / **Resumo:** Hiperfagia e obesidade podem ser produzidas pela injeção bilateral de anfetamina nos ventrículos laterais de ratas fêmeas alimentadas com uma dieta rica em gorduras. Esses efeitos rebote fisiológicos, imediatos ao período de anorexia, foram acompanhados por uma longa depleção de dopamina no estriado e de norepinefrina no hipotálamo. Isto sugere uma nova experiência com a injeção de anfetamina no hipotálamo lateral, ocorrendo novamente um breve período de anorexia seguido por hiperfagia e obesidade crônica. Com isto sugere-se que a atuação da anfetamina no hipotálamo lateral não somente suprime o apetite, mas em grandes doses pode causar efeitos neurotóxicos locais e aumentar o peso corporal, mantendo uma hiperfagia (rebote). / UI:84035737

Autor(es): Wolgin DL; Salisbury JJ / Título: Amphetamine tolerance and body weight set point: a dose-response analysis. / Fonte: *Behav Neurosci*. 1985 Feb. 99(1). P 175-85. / **Resumo:** Neste estudo avaliou-se a teoria que anorexia e tolerância por anfetamina refletem no abaixamento do set point de regulação do peso corporal. Num primeiro experimento, ratos receberam anfetamina e leite, conseguindo manter níveis comparáveis de tolerância e permanecendo com o peso de 94-96% do nível controle. Num segundo experimento, o aumento das doses de anfetamina resultou em renovada anorexia e perda de peso. O peso corporal ficou em torno de 79-82% do nível controle. Com a suspensão da droga ocorreram pequenos efeitos, com aumento rebote do peso. Este resultado sugere que a suspensão da droga causa um incremento geral na sensibilidade à anfetamina, com uma mudança no set point do apetite. / UI:86000116

Autor(es): Winslow JT; Insel TR / Instituição: National Institute of Mental Health, Poolesville, Maryland. / Título: Serotonergic modulation of rat pup ultrasonic vocal development: studies with 3,4-methylenedioxymethamphetamine. / Fonte: *J Pharmacol Exp Ther*. 1990 Jul. 254(1). P 212-20. / **Resumo:** A 3,4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA) tem-se mostrado capaz de destruir as terminações serotoninérgicas em cérebro de ratos. Desprezando os profundos e prolongados danos às inervações serotoninérgicas, os efeitos de longo prazo da MDMA não tem sido relatados. Neste estudo monitorou-se os efeitos de curto e longo prazo da administração da MDMA sobre a vocalização supersônica de filhotes de rato. Dos 30 aos 60 minutos após uma dose única de MDMA

Similitude na Farmacologia

(0,5-10mg/kg) sons vocais isolados diminuiram 90%, com um aumento rebote dos sons vocais observados 10 a 25 horas após a administração de uma dose forte. Doses repetidas de 10mg/kg resultaram num decréscimo, dose-dependente, dos ruídos supersônicos vocais, monitorados nos 6º, 9º, 12º e 15º dias. Tanto o conteúdo de serotonina como as terminações serotoninérgicas do córtex foram reduzidas com tratamento repetitivo com MDMA. / UI:90308709

Autor(es): Touret M; Sallanon-Moulin M; Jouvet M / Instituição: Department of Experimental Medicine, Claude Bernard University, Lyon, France. / Título: Awakening properties of modafinil without paradoxical sleep rebound: comparative study with amphetamine in the rat. / Fonte: *Neurosci Lett*. 1995 Apr 7. 189(1). P 43-6. / Resumo: Estudo sobre o efeito da anfetamina no ciclo sono-vigília de ratos. Após a injeção diária de anfetamina a vigília máxima é seguida por um sono paradoxal de rebote. / UI:95327249

Cafeína

Indicações terapêuticas: Fadiga, sonolência.

Efeito rebote:

Depressão do SNC. (*AHFS, 1990, p. 1235*)

Autor(es): Golda V / Instituição: Institute of Experimental Neurosurgery, Hradec Kralove. / Título: Motor depression induced by rapid repeated transposition of rat: effect of diazepam, tranlycypromine and caffeine treatment. / Fonte: *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove*. 1994. 37(1). P 37-42. / Resumo: Neste estudo observou-se a atividade locomotora exploratória em ratos durante dez minutos, sob o efeito de diazepam, tranilcipromina e cafeína (oito animais por grupo). Inicialmente, observaram-se rápidas repetições na transposição entre as caixas, com aumento da atividade motora, que induziu uma depressão motora nos três minutos seguintes após a última transposição. Durante o quarto, quinto e sexto minutos após a última transposição observou-se um “efeito rebote”, isto é, a elevação da atividade locomotora exploratória em relação à atividade registrada durante o intervalo anterior de três minutos. / UI:95281951

Cocaína

Efeito rebote:

Autor(es): Frank RA; Manderscheid PZ; Panicker S; Williams HP; Kokoris D / Instituição: Department of Psychology, University of Cincinnati, OH 45221-0376. / Título: Cocaine euphoria, dysphoria, and tolerance assessed using drug-induced changes in brain-stimulation reward. / Fonte: *Pharmacol Biochem Behav*. 1992 Aug. 42(4). P 771-9. / Resumo: O tempo de início nas mudanças da própria excitação induzidas por cocaína foi utilizado para avaliar a euforia e a disforia como funções do tratamento crônico com a droga, assim como o nível e a frequência das doses. Assume-se que o decréscimo neste limiar, induzido por cocaína, indica euforia por cocaína, enquanto o aumento neste limiar reflete a resposta disfórica de rebote à administração da droga. Pequenas evidências de aumento no limiar (disforia) induzido por cocaína foram observadas durante períodos de tratamento crônico com a droga. / UI:92383287

Autor(es): Watson R; Bakos L; Compton P; Gawin F / Instituição: New Haven Sleep Disorders Center, Connecticut 06511. / Título: Cocaine use and withdrawal: the effect on sleep and mood. / Fonte: *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1992. 18(1). P 21-8. / Resumo: Num estudo com inalação de cocaína (1-2 g) para avaliar sua influência no sono e no humor observou-se supressão do sono REM durante o uso da droga, seguido por um rebote no sono REM. O retorno aos níveis de sono REM normais ocorreu na terceira noite após o uso da cocaína. / UI:92221969

Mazindol

Indicações terapêuticas: Promove a perda do apetite, secundária à estimulação do SNC.

Efeito rebote:

Similitude na Farmacologia

Com a suspensão do medicamento ocorre extrema fadiga e depressão mental. (AHFS, 1990, p. 1226)

Metilfenidato

Indicações terapêuticas: Síndrome do déficit de atenção, narcolepsia.

Efeito rebote:

Cansaço ou debilidade não habitual; depressão mental severa. (USP DI, 1996, p. 2041)

Depressão severa, fadiga e sonolência; estes sintomas podem persistir por tempo prolongado. (AHFS, 1990, p. 1228)

Autor(es): Pizzi WJ; Rode EC; Barnhart JE / Instituição: Department of Psychology, Northeastern Illinois University, Chicago 60625. / Título: Differential effects of methylphenidate on the growth of neonatal and adolescent rats. / Fonte: *Neurotoxicol Teratol.* 1987 Mar-Apr. 9(2). P 107-11. / **Resumo:** O metilfenidato, droga utilizada no tratamento da síndrome do déficit de atenção com hiperatividade, apresentou um potencial suspeito para reduzir a estatura corporal de jovens em crescimento. Num estudo prévio com ratos em idade neonatal demonstrou-se um prejuízo no crescimento agudo, seguido por um rápido crescimento rebote. Sugere-se que o efeito supressor do crescimento deve-se a uma toxicidade aguda, que é reversível com a descontinuação da droga. / UI:88013696

Autor(es): Klein RG; Mannuzza S / Instituição: New York State Psychiatric Institute, NY 10032. / Título: Hyperactive boys almost grown up. III. Methylphenidate effects on ultimate height. / Fonte: *Arch Gen Psychiatry.* 1988 Dec. 45(12). P 1131-4. / **Resumo:** Estudando-se o efeito do metilfenidato no crescimento, em jovens tratados por hiperatividade na infância, observou-se que ocorreu um crescimento rebote após a descontinuação da terapia estimulante. / UI:89061330

Pemolina

Indicações terapêuticas: Síndrome do déficit de atenção.

Efeito rebote:

Depressão mental severa, cansaço e debilidade não habitual; sonolência. (USP DI, 1996, p. 2295)

Drogas antidepressivas

Antidepressivos inibidores da MAO (Isocarboxazida, Fenelzina, Tranilcipromina)

Indicações terapêuticas: Depressão mental, síndrome do pânico, ansiedade.

Efeito rebote:

Sonolência, cansaço e debilidade severa não habitual. (USP DI, 1996, p. 262)

Ansiedade e depressão. (AHFS, 1990, p. 1151)

Antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina, Amoxapina, Clomipramina, Desipramina, Doxepina, Imipramina, Nortriptilina, Protriptilina, Trimipramina)

Indicações terapêuticas: Depressão mental.

Efeito rebote:

Ansiedade, sonolência, cansaço e debilidade severa não habitual. (USP DI, 1996, p. 268)

Exacerbação da depressão, hipomania, pânico ou ansiedade. (AHFS, 1990, p. 1157)

Autor(es): Obal F Jr; Benedek G; Lelkes Z; Obal F / Título: Effects of acute and chronic treatment with amitriptyline on the sleep-wake activity of rats. / Fonte: *Neuropharmacology.* 1985

Similitude na Farmacologia

Mar. 24(3). P 223-9. / **Resumo:** Amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, foi administrado em ratos para verificar sua atuação no ciclo sono-vigília. Nas primeiras 3 h, amitriptilina aumentou o sono não-REM (NREMS) e diminuiu o sono REM (REMS) e a vigília; os efeitos foram dose-dependentes. As mudanças no sono não-REM e na vigília foram seguidas por uma reação compensatória 6-12 h após o tratamento. O efeito da injeção crônica de amitriptilina no sono não-REM revelou um decréscimo definitivo somente no caso da dose de 15mg/kg. Rebote do sono REM apareceu após a suspensão das doses de 5 e 15mg/kg. Os resultados mostraram que o aumento no sono não-REM é uma característica da amitriptilina, assim como a redução do sono REM e estes efeitos são resistentes ao tratamento crônico quando as doses são baixas. / UI:85188576

Autor(es): Corral M; Sivertz K; Jones BD / Instituição: Department of Psychiatry, UBC Health Sciences Centre Hospital, Vancouver. / Título: Transient mood elevation associated with antidepressant drug decrease. / Fonte: *Can J Psychiatry*. 1987 Dec. 32(9). P 764-7. / **Resumo:** Desenvolvimento de hipomania, mania e exaltação transitória do humor após 2-3 dias da suspensão ou diminuição abrupta dos antidepressivos, com persistência destes sintomas por semanas, tem sido relatados em pacientes com depressão unipolar. Imipramina e desipramina são os antidepressivos mais frequentemente associados com estes fenômenos. Sugere-se que a exaltação do humor deva ocorrer devido ao efeito terapêutico paradoxal de rebote. / UI:88135529

Autor(es): Steiger A / Instituição: Department of Psychiatry, University of Mainz, Federal Republic of Germany. / Título: Effects of clomipramine on sleep EEG and nocturnal penile tumescence: a long-term study in a healthy man. / Fonte: *J Clin Psychopharmacol*. 1988 Oct. 8(5). P 349-54. / **Resumo:** Neste estudo observaram-se os efeitos do uso de clomipramina (antidepressivo tricíclico) no sono REM. A droga foi administrada durante 21 dias consecutivos, notando-se supressão do sono REM. Com a suspensão da droga, ocorreu sono REM rebote. / UI:89034918

Autor(es): Gillin JC; Sutton L; Ruiz C; Darko D; Golshan S; Risch SC; Janowsky D / Instituição: Department of Psychiatry, San Diego Veterans Administration Medical Center, CA. / Título: The effects of scopolamine on sleep and mood in depressed patients with a history of alcoholism and a normal comparison group. / Fonte: *Biol Psychiatry*. 1991 Jul 15. 30(2). P 157-69. / **Resumo:** Para determinar os efeitos dos agentes anticolinérgicos no humor e no sono, administrou-se escopolamina durante três noites consecutivas em 10 pacientes depressivos e em 10 sujeitos normais. Escopolamina inibiu o sono REM e prolongou a latência REM, igualmente, em ambos os grupos analisados. Após o segundo e terceiro dia de tratamento começou a ocorrer tolerância à inibição dos efeitos REM. REM rebote ocorreu após a suspensão do tratamento. Estes resultados confirmam a influência dos mecanismos colinérgicos centrais no controle do sono REM. Drogas com efeito anticolinérgico apresentam significância clínica nos efeitos antidepressivos. / UI:92002527

Autor(es): Maudhuit C; Jolas T; Lainey E; Hamon M; Adrien J / Instituição: INSERM U288, CHU Pitie-Salpetriere, Paris, France. / Título: Effects of acute and chronic treatment with amoxapine and cericlamine on the sleep-wakefulness cycle in the rat. / Fonte: *Neuropharmacology*. 1994 Aug. 33(8). P 1017-25. / **Resumo:** Antidepressivos tricíclicos, atuando como inibidores do sistema serotoninérgico influenciam no sono paradoxal. Agudamente, amoxapina e cericlamina promovem um decréscimo no sono paradoxal e incremento nas ondas de sono profundo, especialmente quando administradas em pequenas doses. Quando administrada por 14 dias em ratos, amoxapina induziu um decréscimo sustentável do sono paradoxal durante o tratamento, enquanto um rebote do sono paradoxal ocorreu no primeiro dia após a suspensão da droga.

Autor(es): Kupfer DJ; Pollock BG; Perel JM; Miewald JM; Grochocinski VJ; Ehlers CL / Instituição: Dept. of Psychiatry, WPIC, Pittsburgh, PA 15213-2593, USA. / Título: Effect of pulse loading with clomipramine on EEG sleep. / Fonte: *Psychiatry Res*. 1994 Nov. 54(2). P 161-75. / **Resumo:** Para se verificar a resposta de doses diferentes de clomipramina (CMI), 32 pacientes com depressão maior foram randomizados num protocolo duplo-cego. Um grupo recebeu 150 e 200mg de CMI em duas noites consecutivas, recebendo, a seguir, placebo por 8 dias. O grupo da dose

Similitude na Farmacologia

tradicional recebeu inicialmente 50mg de CMI, seguido por um gradual aumento até atingir 200mg. Após 10 dias, ambos os grupos receberam 200mg de CMI por 2 semanas adicionais. Os efeitos significantes das drogas foram notados nos parâmetros de sono, demonstrados pela supressão dos movimentos rápidos oculares (REM) no sono. No primeiro grupo, a resposta da droga foi constatada, ocorrendo um significativo, forte e robusto rebote no sono REM. / UI:95281706

Fluoxetina

Indicações terapêuticas: Depressão mental; tratamento da obesidade (diminuição do apetite).

Efeito rebote:

O aumento do apetite foi reportado por mais de 1% dos pacientes. (*AHFS, 1990, p. 1169*)
Autor(es): McGuirk J; Muscat R; Willner P / Instituição: Psychology Department, City of London Polytechnic, UK. / Título: Effects of chronically administered fluoxetine and fenfluramine on food intake, body weight and the behavioural satiety sequence. / Fonte: *Psychopharmacology* (Berl). 1992. 106(3). P 401-7. / Resumo: Administrou-se fenfluramina (FF: 3mg/kg/dia) ou fluoxetina (FX: 6mg/kg/dia) durante três semanas. Na administração aguda, FF suprimiu o consumo de sacarina em 35% (em 40 minutos de teste) e não consumiu a dieta noturna. FX reduziu o consumo e o peso corporal durante o período de tratamento, mas observou-se tolerância à supressão do consumo de sacarina. Após a suspensão do consumo de FX, o peso corporal normal foi restaurado em 4 dias; o consumo foi normal durante este período. Uma hiperfagia tardia rebote começou no 5º dia após a suspensão da droga e persistiu por 6 dias, no mínimo. / UI:92237438

Moclobemida

Indicações terapêuticas: Depressão mental.

Efeito rebote:

Autor(es): Minot R; Luthringer R; Macher JP / Instituição: Departmental Psychiatric Hospital, Rouffach, France. / Título: Effect of moclobemide on the psychophysiology of sleep/wake cycles: a neuroelectrophysiological study of depressed patients administered with moclobemide. / Fonte: *Int Clin Psychopharmacol.* 1993 Jan. 7(3-4). P 181-9. / Resumo: Os efeitos da moclobemida na supressão do sono foram investigados em 12 pacientes com depressão maior, durante seis semanas. Observou-se tolerância quanto aos efeitos de supressão do sono REM e efeito rebote no sono REM após a suspensão da droga. / UI:93224690

Drogas antipsicóticas

Clozapina

Indicações terapêuticas: Tratamento dos distúrbios psicóticos.

Efeito rebote:

Ansiedade não usual, nervosismo e irritabilidade. (*USP DI, 1996, p. 894*)
Autor(es): Buchanan RW / Instituição: Maryland Psychiatric Research Center, Baltimore 21228, USA. / Título: Clozapine: efficacy and safety. / Fonte: *Schizophr Bull.* 1995. 21(4). P 579-91. / Resumo: Clozapina representa um dos maiores avanços no tratamento da esquizofrenia, desde a introdução dos antipsicóticos na prática clínica em 1950. Estudos consistentes demonstram sua eficácia em reduzir sintomas nas crises psicóticas e no tratamento de pacientes resistentes, prevenindo a exacerbação de sintomas e reduzindo sintomas de hostilidade e violência. Há evidências sugestivas de que a clozapina causou uma melhora das funções sociais e ocupacionais,

Similitude na Farmacologia

da qualidade de vida e reduziu sintomas afetivos e a discinesia tardia. Observou-se significante psicose rebote com a suspensão abrupta da medicação. / Refs: 80. / UI:96363589

Fenotiazinas (*Acetofenazina, Clorpromazina, Flufenazina, Periciazina, Pipotiazina, Promazina, Tioridazina, Trifluoperazina, etc.*)

Indicações terapêuticas: Tratamento dos distúrbios psicóticos (esquizofrenia).

Efeito rebote:

Exacerbação dos sintomas psicóticos e catatônicos, que deveriam diminuir, logo após a descontinuação do tratamento, tem sido relatado. (*USP DI, 1996, p. 2362; AHFS, 1990, p. 1185*)

Autor(es): Ramkumar V; el-Fakahany EE / Título: Changes in the affinity of [3H]nimodipine binding sites in the brain upon chlorpromazine treatment and subsequent withdrawal. / Fonte: *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1985 Jun. 48(3). P 463-6. / Resumo: As propriedades da clorpromazina sobre os canais de cálcio cerebrais usando ligação [3H]nimodipina foram estudados em ratos tratados cronicamente com a droga. Este tratamento resultou num aumento significativo na afinidade dos canais de cálcio, sem uma mudança significativa na sua densidade. Estes efeitos da clorpromazina são dose-dependentes. Quando a droga foi administrada por dois meses e suspensa, ocorreu um decréscimo rebote na afinidade dos canais de cálcio cerebrais. / UI:85271805

Autor(es): van Sweden B / Título: Rebound insomnia in neuroleptic drug withdrawal neurophysiologic characteristics. / Fonte: *Pharmacopsychiatry.* 1987 May. 20(3). P 116-9. / Resumo: Insônia rebote é um dos efeitos médicos que a redução ou descontinuação da dosagem das drogas neurolépticas pode causar. Sugere-se que esta insônia rebote, conseqüente à suspensão dos neurolépticos, ocorre pelo aumento dos mecanismos fisiológicos e uma hipersensitividade rebote dos transmissores colinérgicos do SARA. / UI:87261288

Autor(es): Costall B; Naylor RJ; Tyers MB / Instituição: Postgraduate Studies in Pharmacology, School of Pharmacy, University of Bradford, West Yorkshire, U.K. / Título: The psychopharmacology of 5-HT₃ receptors. / Fonte: *Pharmacol Ther.* 1990. 47(2). P 181-202. / Resumo: A presente revisão evidencia que os receptores 5-HT₃ cerebrais podem contribuir para controlar o comportamento. Os antagonistas dos receptores 5-HT₃ GR38032F, zacopride, ICS 205-930 e outros agentes são muito potentes em reduzir a hiperatividade dopamínica mesolímbica, causada pela injeção de anfetaminas ou infusão de dopamina na amígdala cerebral de ratos. Tais ações são distintas das dos agentes neurolépticos pela insuficiência de reduzir a atividade a níveis normais ou induzir hiperatividade rebote após a descontinuação da droga. Na verdade, os antagonistas dos receptores 5-HT₃ podem prevenir a indução neuroléptica à hiperatividade rebote. Seu perfil tem gerado grande interesse clínico no potencial de ação para esquizofrenia, ansiedade e drogadicção. / Refs: 102. / UI:90363936

Haloperidol

Indicações terapêuticas: Tratamento dos distúrbios psicóticos (esquizofrenia).

Efeito rebote:

Exacerbação dos sintomas psicóticos (incluindo alucinações e catatonia), que deveriam diminuir, tem sido relatada logo após a descontinuação do tratamento. (*USP DI, 1996, 1593; AHFS, 1990, p. 1205*)

Autor(es): Minabe Y; Tsutsumi M; Kurachi M / Instituição: Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Japan. / Título: Effects of chronic haloperidol treatment on amygdaloid seizure generation in cats. / Fonte: *Psychopharmacology (Berl).* 1988. 94(2). P 259-62. / Resumo: Avaliou-se o efeito do tratamento crônico com haloperidol nas crises epilépticas geradas pela amígdala, estimulando-a com

Similitude na Farmacologia

frequências elétricas. O número de pulsos requeridos (PNT) para gerar as descargas epiléticas é o indicador das crises. Durante altas doses de haloperidol, ocorreu um decréscimo na duração do disparador das crises (PNT). Após a suspensão do tratamento, ocorreu um incremento no PNT. Estes resultados indicaram que após um transitório decréscimo dos pulsos geradores das crises, na vigência do tratamento crônico com haloperidol, seguiu-se um aumento rebote das crises com a suspensão da droga. Isto sugere que o fenômeno rebote pode ocorrer em relação ao efeito antipsicótico, associado com a suspensão do tratamento. / UI:88177162

Autor(es): Caul WF; Jones JR; Schmidt TA; Murphy SM; Barrett RJ / Instituição: Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN. / Título: Rebound cue state following a single dose of haloperidol. / Fonte: *Life Sci.* 1991. 49(17). P PL119-24. / **Resumo:** Tem sido reportado que a administração crônica de haloperidol produz um rebote tipo anfetamínico. Os experimentos relatam existir um fenômeno rebote similar com o uso de uma simples dose de haloperidol. Testou-se a ação do haloperidol em ratos e seus efeitos em 12, 18, 24, 30 e 36 horas após a injeção. Observou-se rebote após o haloperidol. / UI:92048102

Pimozida

Indicações terapêuticas: Tratamento dos distúrbios psicóticos (esquizofrenia).

Efeito rebote:

Insônia, excitação, agitação, nervosismo, agressividade, irritabilidade, ansiedade, confusão, pesadelos, alucinações, fobias e agravação da sintomatologia psicótica. (*AHFS, 1990, p. 1213*)

Tietilperazina

Indicações terapêuticas: Tratamento dos distúrbios psicóticos (esquizofrenia).

Efeito rebote:

Reação paradoxal (pesadelos, excitação, nervosismo, inquietude, irritabilidade, etc.). (*USP DI, 1996, p. 2852*)

Tiotixeno

Indicações terapêuticas: Tratamento dos distúrbios psicóticos (esquizofrenia).

Efeito rebote:

Crises e exacerbação paradoxal dos sintomas psicóticos têm sido relatadas. Síndrome de supressão e delírios severos tem sido relatada em pacientes após a cessação abrupta de tratamento prolongado. (*USP DI, 1996, p. 2859; AHFS, 1990, p. 1216*)

DROGAS IMUNOLÓGICAS E ANTIALÉRGICAS

Drogas termoreguladoras

Autor(es): Marques PR; Spencer RL; Burks TF; McDougal JN / Título: Behavioral thermoregulation, core temperature, and motor activity: simultaneous quantitative assessment in rats after dopamine and prostaglandin E1. / Fonte: *Behav Neurosci.* 1984 Oct. 98(5). P 858-67. / Resumo: Estes estudos foram designados para determinar a dose-resposta de dopamina (DA) e prostaglandina E1 (PGE1) para os efeitos autonômicos de termoregulação e motores. Estas substâncias (DA, PGE1) foram injetadas no ventrículo cerebral lateral de ratos, que foram monitorados termoclinicamente por computador, permitindo situá-los em ambientes com temperaturas entre sete e 39 graus Celsius. PGE1 (0, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 microgramas) produziu um aumento na temperatura central e uma seleção térmica de ambientes, dose-dependentes. Dopamina (0, 50, 100, 200, 400 microgramas) produziu hipotermia e busca por ambientes quentes, dose-dependentes. Quando avaliamos o gradiente, ratos mostraram um significativo aumento rebote na temperatura central, 50-80 minutos após a administração de DA. No global, DA induziu aumento na atividade motora, mas durante os primeiros 10 minutos após a injeção os ratos fizeram uma seleção estável dos ambientes com temperaturas quentes e mostraram reduzida atividade. / UI:85022955

Autor(es): Bauer J; Hohagen F; Gimmel E; Bruns F; Lis S; Krieger S; Ambach W; Guthmann A; Grunze H; Fritsch-Montero R; et al / Instituição: Department of Psychiatry, Freiburg University Medical School, Germany. / Título: Induction of cytokine synthesis and fever suppresses REM sleep and improves mood in patients with major depression. / Fonte: *Biol Psychiatry.* 1995 Nov 1. 38(9). P 611-21. / Resumo: Os efeitos benéficos dos eventos inflamatórios em certas doenças psiquiátricas, incluindo depressão, foram reportados, esporadicamente, pelos antigos médicos gregos, tendo sido também descritos algumas vezes por psiquiatras das décadas passadas. Durante os eventos inflamatórios febris, mediadores do sistema imunológico como a interleucina-1 podem ser detectados no cérebro e podem atuar nos respectivos receptores cerebrais. Em vista das interleucinas-1, de forma análoga, terem demonstrado em estudos animais seus efeitos sedativos, produzindo sonolência e induzindo ondas lentas de sono (SWS), montou-se um estudo piloto para avaliar cientificamente o relato curioso dos efeitos benéficos dos estados inflamatórios nas doenças depressivas. Os parâmetros de humor e sono foram monitorados em sete pacientes com depressão severa, isentos de qualquer terapêutica, antes, durante e depois da administração de uma única dose de endotoxina. Todos os pacientes responderam com um pequeno aumento na síntese de citocinas [fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 e interleucina-6] e uma elevação na temperatura corporal por várias horas. Durante a noite posterior à administração da endotoxina, o sono REM foi significativamente suprimido, enquanto não ocorreram mudanças significativas nas ondas curtas de sono. Durante o dia seguinte, todos os pacientes tiveram uma significativa melhora do humor; todavia, um rebote no sono REM foi observado na segunda noite após a administração da endotoxina e uma piora do humor foi observada durante o segundo dia, indicando somente um efeito benéfico transitório pelo tratamento. / UI:96156304

Antiinflamatórios esteroidais

Corticosteróides (Dexametasona, Hidrocortisona, Prednisolona, etc.)

Indicações terapêuticas: Tratamento dos processos inflamatórios.

Efeito rebote:

Similitude na Farmacologia

Autor(es): Yamaki K; Nakagawa H; Tsurufuji S / Instituição: Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan. / Título: Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on type II collagen induced arthritis in rats. / Fonte: *Ann Rheum Dis.* 1987 Jul. 46(7). P 543-8. / **Resumo:** Os efeitos das drogas antiinflamatórias sobre a lesão do colágeno tipo II, indutora de artrite em ratos, foram avaliados pela proporção do edema na pata posterior e pelo título de anticorpo anticolágeno tipo II. Dexametasona, uma droga antiinflamatória hormonal, reduz o título de anticorpo anticolágeno tipo II e suprime marcadamente o estabelecimento da lesão do colágeno tipo II, indutora de artrite em ratos. Observou-se um rebote da artrite, isto é, um rápido restabelecimento do edema na pata traseira dos ratos após a suspensão do tratamento com as drogas antiinflamatórias hormonais, incluindo dexametasona, prednisolona e hidrocortisona. Outro grupo de antiinflamatórios experimentados, indometacina (inibidora da ciclooxigenase), benoxaprofeno, piroxicam e tiflamizole, inibidores da ciclooxigenase na síntese de prostaglandinas, não apresentaram alteração no título de anticorpos anticolágeno tipo II, mas suprimiram o estabelecimento da lesão da artrite, sem causar um aparente rebote na artrite após a suspensão da droga. Estes resultados sugerem que o nível de anticorpo anticolágeno tipo II não apresenta relação com a intensidade do aumento do edema nas patas traseiras nas lesões de artrite, embora os anticorpos contribuam para a incidência das artrites. / UI:88022978

Autor(es): Maddux JM; Keeton KS / Título: Effects of dexamethasone, levamisole, and dexamethasone-levamisole combination on neutrophil function in female goats. / Fonte: *Am J Vet Res.* 1987 Jul. 48(7). P 1114-9. / **Resumo:** Foram estudados os efeitos da administração de dexametasona e levamisole em caprinos, em separado e em conjunto, segundo a função dos neutrófilos polimorfonucleares (PMN). Doze horas após as injeções das drogas coletava-se sangue, avaliando-se os PMN pela migração e quimiotaxia, ingestão de *Staphylococcus aureus*, redução do citocromo C, iodinação e anticorpo dependente de células mediadoras de citotoxicidade. A administração isolada de levamisole não alterou a função dos PMN caprinos. Juntamente com a dexametasona, causou incremento na migração dos PMN e decréscimo na redução do citocromo C e iodinação. Dexametasona não causou mudanças na quimiotaxia dos PMN, na ingestão de *S. aureus* e nos anticorpos dependentes de células mediadoras da citotoxicidade. A migração e a redução do citocromo C retornaram aos níveis basais em células tratadas com dexametasona e levamisone. Embora a atividade de iodinação em células tratadas com dexametasona permanecesse significativamente menor do que as tratadas com levamisole, um rebote sobre a atividade básica também ocorreu. / UI:87324399

Corticosteróide nasal (*Beclometasona, Dexametasona*)

Indicações terapêuticas: Estados alérgicos e inflamatórios nasais (ex. rinite).

Efeito rebote:

Congestão nasal contínua, aumento de espirros não habitual, ardor, secura ou outra irritação no interior do nariz. (*USP DI, 1996, p. 942; AHFS, 1990, p. 1546*)

Corticosteróide oftálmico (*Betametasona, Dexametasona, Fluorometolona, Hidrocortisona, Medrisona, Prednisolona*)

Indicações terapêuticas: Enfermidades oftálmicas alérgicas e inflamatórias (ex. uveíte).

Efeito rebote:

Sinais de irritação ocular como dor, visão borrosa, prurido, pontadas ou lacrimejamento dos olhos. Alguns dias após a descontinuação do tratamento e, ocasionalmente, durante a terapia, podem ocorrer uveíte anterior em pacientes sem inflamação ou infecção ocular preexistente. (*USP DI, 1996, p. 948; AHFS, 1990, p. 1546*)

Similitude na Farmacologia

Corticosteróide otológico (*Betametasona, Dexametasona, Hidrocortisona, Prednisolona*)

Indicações terapêuticas: Otite externa alérgica, eczematóide, seborreica.

Efeito rebote:

Sinais de irritação local como dor, prurido ou pontadas no ouvido externo. (*USP DI, 1996, p. 806; AHFS, 1990, p. 1546*)

Corticosteróide retal (*Hidrocortisona*)

Indicações terapêuticas: Transtornos anorretais (fissuras, hemorróidas, dor, prurido, etc.)

Efeito rebote:

Sinais de irritação local como dor, prurido, coceira, hemorragia e formação de ampolas no reto, inexistentes antes da terapia. (*USP DI, 1988, p. 1260*)

Corticosteróide tópico (*Betametasona, Clobetasol, Desoximetasona, Dexametasona, Diflorasona, Flumetasona, Fluocinolona, Hidrocortisona, etc.*)

Indicações terapêuticas: Tratamento de inflamações cutâneas como dermatoses inflamatórias, dermatites, eczema, queimaduras, picadas de insetos, etc.

Efeito rebote:

Sinais de irritação e inflamação como dor, coceira, formação de ampolas e descamação inexistentes antes da terapia. (*USP DI, 1996, p. 955*)

No tratamento prolongado (dois meses ou mais), “rebote pustuloso” pode ocorrer especialmente na face, região perineal e genitais, após a descontinuação da terapia. (*AHFS, 1990, p. 2036*)

Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)

Ibuprofeno

Indicações terapêuticas: Tratamento da inflamação.

Efeito rebote:

Em alguns pacientes que receberam ibuprofeno, observou-se o surgimento de meningite asséptica com febre e coma, sem qualquer evidência de doença crônica prévia. (*AHFS, 1990, p. 1022*)

Autor(es): Endres S; Whitaker RE; Ghorbani R; Meydani SN; Dinarello CA / Instituição: New England Medical Center Hospitals and Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA. / Título: Oral aspirin and ibuprofen increase cytokine-induced synthesis of IL-1 beta and of tumour necrosis factor-alpha ex vivo. / Fonte: *Immunology*. 1996 Feb. 87(2). P 264-70. / **Resumo:** Investigou-se o efeito da aspirina oral e do ibuprofeno na síntese da interleucina-1 alfa (IL-1 alfa), IL-1 beta, IL-2, IL-6, fator-alfa de necrose tumoral (TNF) e fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), por estimulação no sangue periférico das células mononucleares (PBMC) em pacientes saudáveis. Sete voluntários receberam 325mg de aspirina/dia, durante 14 dias. Três semanas após a suspensão da aspirina, a síntese de IL-1 beta e TNF, induzida pela IL-1 alfa exógena, elevou-se três vezes comparativamente ao valor pré-aspirina. O incremento na síntese de citocininas não declinou paralelamente à síntese de prostaglandina E2 (PGE2). Sete semanas após a descontinuação da aspirina, a produção de citocininas e PGE2 retornou aos níveis pré-aspirina. Outros sete voluntários receberam 200mg de ibuprofeno/dia durante 12 dias. De forma análoga, IL-1 alfa induziu a síntese de IL-1 beta, que se elevou 538%, e a síntese de TNF, que se elevou 270% até o final da medicação e duas semanas após a descontinuação do ibuprofeno.

Similitude na Farmacologia

Paralelamente, ocorreu um aumento na PGE2 e ambos retornaram aos níveis pré-ibuprofeno cinco semanas após a suspensão do mesmo. Conquanto os inibidores da ciclooxigenase abrandassem os sintomas mediados pela PGE2 como febre e dor, concluiu-se que o uso por curto tempo de aspirina ou ibuprofeno resultaram num incremento “rebote” na indução da síntese de citocininas. / UI:96245980

Indometacina

Indicações terapêuticas: Tratamento de doenças inflamatórias (artrites, espondilites, tendinites, pericardite, etc.); analgésico, antifebril.

Efeito rebote:

Autor(es): Seppala E; Laitinen O; Vapaatalo H / Título: Comparative study on the effects of acetyl acid, indomethacin and paracetamol on metabolites of arachidonic acid in plasma, serum and urine in man. / Fonte: *Int J Clin Pharmacol Res.* 1983. 3(4). P 265-9. / **Resumo:** Os efeitos do ácido acetil-salicílico (AAS), da indometacina e do paracetamol, drogas com ação antiinflamatória, nos níveis sanguíneos e urinários dos metabólitos do ácido aracdônico, são demonstrados em homens. A inibição da síntese de prostaglandinas, após a administração das drogas, foi mais bem observada na excreção urinária do que nos níveis plasmáticos dos metabólitos do ácido aracdônico. As diminuições dos níveis ocorrem dentro do período de 24 h. Os valores retornam aos níveis iniciais em sete dias após a suspensão da indometacina e em duas semanas após o tratamento com AAS. Em alguns casos, um aumento rebote da concentração de prostaglandinas foi observado após a descontinuação do tratamento. / UI:84288014

Autor(es): Harrell JC; Stein SH / Instituição: Medical College of Georgia, School of Dentistry, Department of Periodontics, Augusta, USA. / Título: Prostaglandin E2 regulates gingival mononuclear cell immunoglobulin production. / Fonte: *J Periodontol.* 1995 Mar. 66(3). P 222-7. / **Resumo:** Estudos histológicos revelaram aumento dos níveis de linfócitos T e B na inflamação do tecido gengival. A análise funcional destas células B determinou que elas secretam grandes quantidades de imunoglobulinas espontaneamente. Componentes da placa bacteriana, acumulados durante o período da doença periodontal, induzem a ativação policlonal de células B e são, mais provavelmente, responsáveis pelo estado de “hiperatividade” dos linfócitos B gengivais. Em adição a esta exagerada resposta humoral, o aumento nos níveis de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas (PGE2) implicam na patogênese da doença. Por consequência, o objetivo deste estudo foi determinar se a PGE2 poderia regular a produção de imunoglobulinas nos tecidos gengivais inflamados. Amostras foram coletadas durante cirurgias de rotina em pacientes adultos com periodontites crônicas. Utilizando o método ELISA, níveis elevados de IgG foram detectados no sobrenadante da cultura gengival de células mononucleares. A inclusão de indometacina como inibidora dos metabólitos do ácido aracdônico, tal como PGE2, causa um decréscimo nos níveis de IgG. PGE2 exerce um efeito bifásico sobre a produção de IgG, sendo diminuída com grandes doses e aumentada com baixas doses. Como perspectiva clínica, estes resultados sugerem que a elevação nos níveis de PGE2, associada à inflamação, pode atenuar a resposta da IgG e o declínio da produção de PGE2 determina efeito rebote na resposta humoral local. / UI:95294779

Paracetamol

Indicações terapêuticas: Tratamento da febre.

Efeito rebote:

Febre inexplicável. (*USP DI, 1996, p. 3; AHFS, 1990, p. 1104*)

Autor(es): Seppala E; Laitinen O; Vapaatalo H / Título: Comparative study on the effects of acetyl acid, indomethacin and paracetamol on metabolites of arachidonic acid in plasma, serum and urine in man. / Fonte: *Int J Clin Pharmacol Res.* 1983. 3(4). P 265-9. / **Resumo:** Os efeitos do ácido acetil-salicílico (AAS), da indometacina e do paracetamol, drogas com ação antiinflamatória, nos

Similitude na Farmacologia

níveis sanguíneos e urinários dos metabólitos do ácido aracdônico, são demonstrados em homens. A inibição da síntese de prostaglandinas, após a administração das drogas, foi mais bem observada na excreção urinária do que nos níveis plasmáticos dos metabólitos do ácido aracdônico. As diminuições dos níveis ocorrem dentro do período de 24 h. Os valores retornam aos níveis iniciais em sete dias após a suspensão da indometacina e em duas semanas após o tratamento com AAS. Em alguns casos, um aumento rebote da concentração de prostaglandinas foi observado após a descontinuação do tratamento. / UI:84288014

Salicilatos (AAS, *Salicimida*, *Salsalato*, etc.)

Indicações terapêuticas: Tratamento da inflamação (febre).

Efeito rebote:

Febre inexplicável que pode ser muito elevada. (*USP DI*, 1996, p. 2589)

Hipertermia, algumas vezes com temperatura retal atingindo 40,5 a 42,2°C. (*AHFS*, 1990, p. 992)

Autor(es): Seppala E; Laitinen O; Vapaatalo H / Título: Comparative study on the effects of acetyl acid, indomethacin and paracetamol on metabolites of arachidonic acid in plasma, serum and urine in man. / Fonte: *Int J Clin Pharmacol Res*. 1983. 3(4). P 265-9. / **Resumo:** Os efeitos do ácido acetilsalicílico (AAS), da indometacina e do paracetamol, drogas com ação antiinflamatória, nos níveis sanguíneos e urinários dos metabólitos do ácido aracdônico, são demonstrados em homens. A inibição da síntese de prostaglandinas, após a administração das drogas, foi mais bem observada na excreção urinária do que nos níveis plasmáticos dos metabólitos do ácido aracdônico. As diminuições dos níveis ocorrem dentro do período de 24 h. Os valores retornam aos níveis iniciais em sete dias após a suspensão da indometacina e em duas semanas após o tratamento com AAS. Em alguns casos, um aumento rebote da concentração de prostaglandinas foi observado após a descontinuação do tratamento. / UI:84288014

Autor(es): Endres S; Whitaker RE; Ghorbani R; Meydani SN; Dinarello CA / Instituição: New England Medical Center Hospitals and Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA. / Título: Oral aspirin and ibuprofen increase cytokine-induced synthesis of IL-1 beta and of tumour necrosis factor-alpha ex vivo. / Fonte: *Immunology*. 1996 Feb. 87(2). P 264-70. / **Resumo:** Investigou-se o efeito da aspirina oral e do ibuprofeno na síntese da interleucina-1 alfa (IL-1 alfa), IL-1 beta, IL-2, IL-6, fator-alfa de necrose tumoral (TNF) e fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), por estimulação no sangue periférico das células mononucleares (PBMC) em pacientes saudáveis. Sete voluntários receberam 325mg de aspirina/dia, durante 14 dias. Três semanas após a suspensão da aspirina, a síntese de IL-1 beta e TNF, induzida pela IL-1 alfa exógena, elevou-se três vezes comparativamente ao valor pré-aspirina. O incremento na síntese de citocininas não declinou paralelamente à síntese de prostaglandina E2 (PGE2). Sete semanas após a descontinuação da aspirina, a produção de citocininas e PGE2 retornou aos níveis pré-aspirina. Outros sete voluntários receberam 200mg de ibuprofeno/dia durante 12 dias. De forma análoga, IL-1 alfa induziu a síntese de IL-1 beta, que se elevou 538%, e a síntese de TNF, que se elevou 270% até o final da medicação e duas semanas após a descontinuação do ibuprofeno. Paralelamente, ocorreu um aumento na PGE2 e ambos retornaram aos níveis pré-ibuprofeno cinco semanas após a suspensão do mesmo. Conquanto os inibidores da ciclooxygenase abrandassem os sintomas mediados pela PGE2 como febre e dor, concluiu-se que o uso por curto tempo de aspirina ou ibuprofeno resultaram num incremento “rebote” na indução da síntese de citocininas. / UI:96245980

Drogas imunossupressoras (tratamentos imunomoduladores)

Similitude na Farmacologia

Autor(es): Martin RA; Barsoum NJ; Sturgess JM; de la Iglesia FA / Título: Leukocyte and bone marrow effects of a thiomorpholine quinazolinone antihypertensive agent. / Fonte: *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985 Oct. 81(1). P 166-73. / Resumo: Uma tiomorfolina (PD-88823) análoga ao prazosin induz uma consistente supressão da granulopoiese dose-dependente, com subsequente neutropenia e leucopenia em ratos e cachorros. Ratos tratados com 600mg/kg/dia tiveram o número de neutrófilos reduzidos em 40% em machos e em 30% em fêmeas, após 13 semanas. No período de quatro semanas de observação após a suspensão da droga, observou-se um rebote no número de neutrófilos para 123 e 125% dos valores de controle em machos e fêmeas, respectivamente. A redução do número de células sanguíneas foi menos evidente em cães, provavelmente porque as doses foram menores. / UI:86019852

Autor(es): Soh LT; Ang PT; Sng I; Chua EJ; Ong YW / Instituição: Department of Medical Oncology, Singapore General Hospital. / Título: Fulminant hepatic failure in non-Hodgkin lymphoma patients treated with chemotherapy. / Fonte: *Eur J Cancer.* 1992. 28A(8-9). P 1338-9. / Resumo: Quimioterapia é a terapia de escolha para pacientes com linfoma não-Hodgkin. Dentre os efeitos secundários associados ao uso de quimioterapia, a imunossupressão é um que pode ser potencialmente fatal. Em portadores de hepatite B a imunossupressão permite espalhar a infecção pelos hepatócitos e a sua subsequente suspensão causa um “rebote imunológico”, conduzindo a uma necrose massiva dos hepatócitos. Quatro pacientes que morreram por hepatite fulminante após quimioterapia eram portadores do vírus B da hepatite (sorologia positiva). Devemos tomar precauções quando aplicarmos quimioterapia em regiões endêmicas para a hepatite B. / UI:92385208

Autor(es): Greenwood BM; David PH; Otoo-Forbes LN; Allen SJ; Alonso PL; Armstrong Schellenberg JR; Byass P; Hurwitz M; Menon A; Snow RW / Instituição: Medical Research Council Laboratories, Fajara, Banjul, The Gambia. / Título: Mortality and morbidity from malaria after stopping malaria chemoprophylaxis. / Fonte: *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995 Nov-Dec. 89(6). P 629-33. / Resumo: Crianças do Gambia que receberam quimioprofilaxia para malária com Maloprim (pirimetamina + dapsone) por um período de tempo variável durante os primeiros cinco anos de vida foram seguidas para determinar a mortalidade ou a morbidade rebote no período após a suspensão da quimioprofilaxia. A incidência de ataques clínicos de malária durante o ano seguinte à interrupção da medicação foi significativamente maior entre crianças que haviam recebido Maloprim previamente, do que entre crianças que haviam recebido placebo previamente. Concluiu-se que a interrupção da quimioprofilaxia após um período de uso de muitos anos aumenta o risco de contrair-se a malária clínica (morbidade rebote), mas não resulta numa mortalidade rebote nas crianças do Gambia. Apesar do número de mortes registradas ser pequeno, um modesto efeito na mortalidade não pode ser excluído. / UI:96169592

Muromonab-CD3 (anticorpo monoclonal)

Indicações terapêuticas: Liga-se às células T, bloqueando a geração e a função das mesmas em resposta à demanda antigênica.

Efeito rebote:

Produz febre e calafrios após uma hora da primeira dose, permanecendo por várias horas. (*USP DI, 1988, p. 1593*)

Autor(es): Billingham ME; Hicks C; Carney S / Instituição: Connective Tissue Disease Research, Eli Lilly & Co., Windlesham, Surrey, UK. / Título: Monoclonal antibodies and arthritis. / Fonte: *Agents Actions.* 1990 Jan. 29(1-2). P 77-87. / Resumo: Anticorpos monoclonais, constituintes de superfície de linfócitos, monócitos e macrófagos têm sido administrados em ratos com artrite, para determinar alguma propriedade de imunomodulação. Anticorpos anti-CD4, em oposição aos linfócitos T-helper, produziram uma inibição ao desenvolvimento da artrite com uma determinada dose; doses maiores completaram a supressão dos sintomas da artrite e estes ratos

Similitude na Farmacologia

tornaram-se resistentes às posteriores tentativas de indução de artrite. Anticorpos anti-Ia (MHCII) também inibiram a artrite nas doses relatadas anteriormente; anticorpos anti-T retardaram o ataque de artrite, mas anticorpos contra CD8 e células receptoras IL-2 não demonstraram efeitos. O desenvolvimento do colágeno tipo II, indutor de artrite, foi inibido pelo tratamento com anticorpos anti-CD4. O estabelecimento da artrite pode ser temporariamente inibido pelos anticorpos anti-CD4, mas um rebote da artrite ocorreu, variavelmente, após a interrupção do tratamento, igualmente ao caso do tratamento com ciclosporina A. Resultados semelhantes com anticorpos anti-CD4 foram obtidos durante o tratamento da artrite, adotivamente transferidos para os linfócitos T artritogênicos. Após este experimento, ficou claro que os linfócitos T-CD4 tiveram um papel maior na indução da artrite adjuvante e que a interação entre a produção das células CD4 e Ia é importante. O rebote da artrite, que ocorreu após a suspensão do tratamento com anticorpos anti-CD4 durante o estabelecimento da doença, infere que o acréscimo de linfócitos T-helper está envolvido na cronicidade das artrites, devendo ser mais bem elucidado. Estes resultados são discutidos em relação à atuação dos anticorpos monoclonais em outros modelos de artrite e na artrite reumatóide humana; a possibilidade de terapia humana também foi discutida. / UI:90224807

Plasmaferese

Indicações terapêuticas: Remoção de proteínas, lipídeos, hormônios, toxinas, anticorpos, antígenos e complexos imunes da circulação sanguínea; utilizada no tratamento de doenças autoimunes.

Efeito rebote:

Autor(es): Verdickt W; Dequeker J; Ceuppens JL; Stevens E; Gautama K; Vermynen C / Título: Effect of lymphoplasmaferesis on clinical indices and T cell subsets in rheumatoid arthritis. A double-blind controlled study. / Fonte: *Arthritis Rheum.* 1983 Dec. 26(12). P 1419-26. / **Resumo:** Os efeitos da linfoplasmaferese nos índices imunológicos, incluindo células do subgrupo T e parâmetros clínicos da artrite reumatóide, foram avaliados neste experimento. Vinte pacientes receberam seis sessões de linfoplasmaferese ou um procedimento controle idêntico por três semanas. A linfoplasmaferese produziu uma significativa redução nos níveis sanguíneos de linfócitos totais, padrão de sedimentação de eritrócitos, proteína C reativa e IgG. Estas mensurações sorológicas retornaram aos níveis basais cinco semanas após a linfoplasmaferese. Observou-se um rebote dos principais parâmetros analisados em ambos os grupos, acima dos níveis basais. / UI:84080024

Autor(es): Nasca TJ; Muder RR; Thomas DB; Schrecker JC; Ruben FL / Instituição: Department of Medicine, Mercy Hospital, Pittsburgh, PA 15219. / Título: Antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine in myasthenia gravis: effect of therapeutic plasmapheresis. / Fonte: *J Clin Apheresis.* 1990. 5(3). P 133-9. / **Resumo:** A remoção de anticorpos específicos em experimentação animal tem sido relatada como causadora de subsequente aumento nos níveis de anticorpos (efeito rebote). Sugere-se que a síntese rebote de anticorpos após plasmaferese pode ocorrer em seres humanos com alterações autoimunes. Neste experimento mediu-se a resposta imunológica (anticorpos) de pacientes com miastenia grave expostos a vários antígenos (vacina de polissacarídeos pneumocócicos) e tratados com diversas terapias, inclusive plasmaferese. Em pacientes com doenças imunológicas observou-se que ocorre produção rebote de anticorpos após a remoção dos anticorpos por plasmaferese, sendo esta uma importante implicação deste tipo de tratamento. / UI:90264367

Autor(es): Ljaljevic M; Dimcic Z; Stefanovic Lj; Tomic V; Tomasevic Lj; Raskovic S / Instituição: Clinic of Allergy and Immunology, University Clinical Center, Beograd. / Título: [Plasmapheresis in clinical practice] / Fonte: *Glas Srp Akad Nauka [Med].* 1994. (44). P 127-31. / **Resumo:** Plasmaferese é um procedimento imunomodulador, com efeito imunossupressivo. Plasmaferese envolve a retirada do sangue, separação do plasma e retorno da fração de células

Similitude na Farmacologia

vermelhas enriquecidas para o paciente. Na plasmáfereze melhorada é oportuna a remoção dos mediadores do tecido deteriorado. A terapêutica pela plasmáfereze tem sido utilizada em algumas doenças em que os mecanismos imunológicos são a causa. Tem-se notado que pode ocorrer um “rebote” nos níveis de anticorpos e imunocomplexos após a plasmáfereze, talvez devido à eliminação dos mecanismos supressores da retroalimentação. Por esta razão, plasmáfereze é unicamente efetiva quando usada como parte de um regime imunossupressivo, que também incluem esteróides e/ou agentes citotóxicos. / UI:96021702

Autor(es): Dau PC / Instituição: Department of Medicine, Evanston Hospital, IL 60201, USA. / Título: Immunologic rebound. / Fonte: *J Clin Apheresis*. 1995. 10(4). P 210-7. / Resumo: Existem evidências de que a terapêutica por plasmáfereze causa aceleração rebote na produção de anticorpos específicos. *In vitro*, estudos demonstraram aumento no turnover de linfócitos do sangue periférico e na produção total de imunoglobulinas, após uma série de tratamentos com plasmáfereze sem imunossupressão, podendo significar uma imunoestimulação generalizada pela completa remoção das moléculas reguladoras pela plasmáfereze. Sabe-se que IgG classe Ab pode diminuir a regulação de células B por uma ligação cruzada entre os receptores Ag e Fc. Agentes imunossupressores citotóxicos (ciclofosfamida) anulam, efetivamente, a proliferação de linfócitos. O tratamento com plasmáfereze pode, particularmente, promover anulação da atividade dos linfócitos, mediando autoimunidade, desde que interpretemos a estimulação da proliferação por remoção da IgG-Ab ou outro fator inibitório. Isto é sustentado por uma importante redução no nível de anticorpos após o tratamento com plasmáfereze e imunossupressores citotóxicos. / Refs: 44. / UI:96366538

Drogas antihistamínicas

Antihistamínicos (*Azatidina, Bromazina, Bromfeniramina, Carbinoxamina, Clorfenamina, Clemastina, Dexclorfeniramina, Dimenhidrinato, Difenhidramina, Difenilpiralina, Doxilamina, Fenindamina, Hidroxizina, Mepiramina, Prometazina, Terfenadina, Tripelenamina, Triprolidina*)

Indicações terapêuticas: Neutralizar as respostas mediadas pela histamina em rinites, conjuntivites, pruridos, urticária, angioedema, vertigem, sedação, insônia, anorexia, etc.

Efeito rebote:

Observaram-se sintomas rebote como sufocamento, rubor facial, falta de ar, aumento das secreções glandulares, reações alérgicas, formação de edemas, vertigem, hipotensão, excitação e nervosismo não habituais, insônia, perda do apetite, etc. (*USP DI, 1996, p. 323, 1609; AHFS, 1990, p. 2*)

Autor(es): Pastel RH; Echevarria E; Cox B; Blackburn TP; Tortella FC / Instituição: Department of Medical Neurosciences, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, DC 20307. / Título: Effects of chronic treatment with two selective 5-HT₂ antagonists on sleep in the rat. / Fonte: *Pharmacol Biochem Behav*. 1993 Apr. 44(4). P 797-804. / Resumo: Os efeitos da administração crônica dos antagonistas seletivos da 5-HT₂ (histamina) no sono foram estudados em ratos. Como efeitos agudos foram observados aumento da latência do sono REM (REMS), diminuição ou não do número de períodos REM (REMPs), supressão da quantidade de sono REM acumulada em 12 ou 24 h e aumento na duração dos REMPs nas primeiras 6 h, enquanto não ocorreram efeitos no sono não-REM (NREMS). Com o aumento da administração dos antihistamínicos para duas vezes/dia, durante cinco dias, desenvolveu-se tolerância para os efeitos supressores REMS. Após a descontinuação do tratamento ocorreram REMS rebote e diminuição da quantidade de NREMS acumulada em 24h no 5º dia. / UI:93226657

Cromoglicato dissódico - oral - ação sistêmica

Indicações terapêuticas: Mastocitose sistêmica (artralgia, dores ósseas e sintomas anafilactóides).

Efeito rebote:

Inflamação e dor nas articulações, urticária ou angioedema, rash cutâneo. (*USP DI, 1996, p. 1111; AHFS, 1990, p. 2161*)

Drogas antialérgicas e descongestionantes nasais

Corticosteróide nasal (Beclometasona, Dexametasona, Flunisolida)

Indicações terapêuticas: Rinites, estados alérgicos ou inflamatórios nasais.

Efeito rebote:

Muco sanguinolento ou hemorragias nasais inexplicadas; rinorréia contínua; congestão nasal contínua; ardor, secura ou outra irritação na mucosa nasal; aumento não habitual dos espirros; rinite atrófica. (*USP DI, 1996, p. 945*)

Irritação e secura da mucosa nasal. Congestão rebote. Sensação de ardor e irritação nasal ocorre em 24% dos pacientes que utilizaram *beclometasona* em suspensão aquosa intranasal. Ataques de espirros ocorrem imediatamente após a administração intranasal da droga em 10% dos pacientes que fizeram uso da *beclometasona* em aerosol. Observou-se também rinorréia intensa e congestão nasal. (*AHFS, 1990, p. 1546, 1548*)

Cromoglicato dissódico nasal

Indicações terapêuticas: Tratamento e profilaxia da rinite alérgica.

Efeito rebote:

Coceira, ardor ou irritação dentro do nariz; aumento dos espirros; gotejamento nasal. (*USP DI, 1996, p. 1107*)

Congestão nasal; aumento dos espirros; ardor, coceira e irritação nasal. (*AHFS, 1990, p. 2161*)

Autor(es): Busse W / Instituição: Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine, Madison. / Título: New directions and dimensions in the treatment of allergic rhinitis. / Fonte: *J Allergy Clin Immunol.* 1988 Nov. 82(5 Pt 2). P 890-900. / Resumo: No tratamento da rinite alérgica utilizam-se inúmeras terapêuticas, incluindo antihistamínicos, descongestionantes, cromoglicato, anticolinérgicos, corticosteróides e imunoterápicos. Descongestionantes nasais tópicos proporcionam rápido alívio na congestão nasal, mas seu uso intensivo pode resultar em congestão rebote. Cromoglicato nasal é efetivo para muitos pacientes com rinite alérgica, mas este efeito é variável. / Refs: 11. / UI:89054687

Efedrina nasal

Indicações terapêuticas: Congestão nasal.

Efeito rebote:

Congestão nasal rebote, que ocorre poucos dias após ser usada como descongestionante nasal. (*AHFS, 1990, p. 622*)

Fenilefrina nasal

Indicações terapêuticas: Congestão nasal.

Efeito rebote:

Aumento da rinorréia ou da congestão nasal (congestão de rebote); coceira, ardor e irritação da mucosa nasal. (*USP DI, 1996, p. 2389*)

Ardor e/ou secura da mucosa nasal. Congestão nasal rebote ocorre frequentemente com superdosagem da droga. Com o uso prolongado do medicamento surge aumento dos espirros e rinite. Usualmente estes sintomas ocorrem uma semana após a droga ser descontinuada. (*AHFS, 1990, p. 1597*)

Nafazolina nasal

Indicações terapêuticas: Congestão nasal (associada à rinite crônica).

Efeito rebote:

Irritação da mucosa nasal, com coceira, secura e ardor; espirros. Congestão rebote caracterizada por vermelhidão crônica, inchaço e rinite. (*USP DI, 1996, p. 2130; AHFS, 1990, p. 1594*)

Oximetazolina nasal

Indicações terapêuticas: Congestão nasal (associada à rinite crônica).

Efeito rebote:

Irritação da mucosa nasal e espirros. Congestão rebote caracterizada por vermelhidão crônica, inchaço e rinite, ocasionada pelo uso prolongado e/ou doses excessivas da droga. (*USP DI, 1996, p. 2260; AHFS, 1990, p. 1595*)

Autor(es): Graf P; Juto JE / Instituição: Department of Otorhinolaryngology, Karolinska Institute at Sodersjukhuset, Stockholm, Sweden. / Título: Decongestion effect and rebound swelling of the nasal mucosa during 4-week use of oxymetazoline. / Fonte: *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1994 May-Jun. 56(3). P 157-60. / **Resumo:** A intenção deste estudo foi investigar se o uso prolongado de oximetazolina induz ao inchaço rebote da mucosa nasal e se o efeito descongestionante é alterado durante a medicação. Oito voluntários saudáveis utilizaram oximetazolina nasal spray por 30 dias e o registro da condição da mucosa superficial foi feito por rinosterometria. Comparados aos registros anteriores ao início da medicação não se observou inchaço rebote após 10 dias de medicação. Após 30 dias de medicação, entretanto, um inchaço rebote foi registrado em todos os sujeitos ($p < 0,001$). Todos eles relataram entupimento nasal. A medida de descongestão nasal da mucosa após uma simples dose de oximetazolina foi a mesma em todo estudo. Concluiu-se que a rinite medicamentosa desenvolveu-se após um tempo relativamente curto do uso de oximetazolina igualmente nos voluntários saudáveis e que o inchaço deveu-se, provavelmente, mais à vasodilatação do que ao edema. Recomenda-se que a droga não deve ser usada por um período maior do que 10 dias. / UI:94261376

Autor(es): Graf P; Hallen H; Juto JE / Instituição: Department of Otorhinolaryngology, Sodersjukhuset, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. / Título: Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. / Fonte: *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1995 Jan. 115(1). P 71-5. / **Resumo:** Neste estudo com oximetazolina nasal spray em 20 voluntários saudáveis (uma e três doses diárias) observou-se o desenvolvimento de rinite medicamentosa, utilizando-se de rinosterometria e testes histamínicos. De manhã e à noite, imediatamente antes do uso do spray nasal, os sintomas de congestão nasal foram avaliados por escalas analógicas visuais (0-100). Após 30 dias o inchaço rebote e a congestão nasal foram observados em ambos os grupos. No grupo que recebeu uma dose noturna o inchaço rebote médio foi de 0,8mm ($p < 0,01$) e a pontuação média dos sintomas noturnos de congestão nasal foi de 43 ($p < 0,05$). No grupo que recebeu a mesma dose três vezes ao dia o inchaço rebote médio foi de 1,1mm ($p < 0,01$) e a pontuação média dos sintomas noturnos de congestão nasal foi

Similitude na Farmacologia

de 43 ($p < 0,05$). O achado de um aumento na sensibilidade histamínica, em ambos os grupos, foi indicativo de uma hiperreatividade nasal. Não houve diferença significativa nas variáveis investigadas em ambos os grupos. Concluiu-se que o risco de desenvolvimento de inchaço rebote e hiperreatividade nasal permanecem enquanto a oximetazolina nasal spray é aplicada de uma a três vezes ao dia durante um período de 30 dias. / UI:95282606

Autor(es): Graf P; Hallen H; Juto JE / Instituição: Department of Otorhinolaryngology, Sodersjukhuset, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. / Título: Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. / Fonte: *Clin Exp Allergy*. 1995 May. 25(5). P 395-400. / Resumo: Vinte voluntários saudáveis foram estudados para avaliar os efeitos do descongestionante nasal spray no desenvolvimento da rinite medicamentosa. Dez indivíduos receberam oximetazolina nasal spray com cloreto de benzalconio e os outros receberam oximetazolina nasal spray sem o preservativo, três vezes ao dia, por 30 dias. Antes e depois do tratamento observou-se a condição da mucosa superficial através de rinosterometria seguida por testes histamínicos. Sintomas de entupimento nasal foram estimados segundo uma escala visual (0-100) de manhã e à noite, justamente antes do uso do spray nasal. Após 30 dias, inchaço rebote e entupimento nasal foram verificados em ambos os grupos. No grupo com o preservativo o inchaço rebote médio foi de 1,1 mm e o entupimento nasal médio foi de 43. No grupo sem benzalconio as correspondentes variáveis foram de 0,5 e 2,5 mm ($p < 0,05$). O aumento da sensibilidade histamínica em ambos os grupos foi interpretado como um sinal de hiperreatividade nasal. Concluindo, o uso de cloreto de benzalconio com oximetazolina nasal spray por longo tempo acentua a severidade da rinite medicamentosa em pessoas saudáveis. / UI:96039729

Autor(es): Graf P; Hallen H; Juto JE / Instituição: Department of Otorhinolaryngology, Sodersjukhuset, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. / Título: The pathophysiology and treatment of rhinitis medicamentosa. / Fonte: *Clin Otolaryngol*. 1995 Jun. 20(3). P 224-9. / Resumo: Para avaliar o tratamento da rinite medicamentosa, 10 pacientes consecutivos descontinuaram o uso de vasoconstritores tópicos e foram tratados com budesonida nasal spray, 400 microgramas por dia, durante seis semanas. A espessura da mucosa nasal, os efeitos descongestivos da oximetazolina e a sensibilidade histamínica foram medidos por rinosterometria. Todos os pacientes foram capazes de interromper o uso de vasoconstritores e as variáveis objetivas mostraram a necessidade de tratamento pelo mínimo de seis semanas. Os resultados demonstraram, evidentemente, a teoria de que o inchaço rebote é devido mais ao edema intersticial do que à vasodilatação. Observou-se a presença de taquifilaxia, refletida pela redução aos efeitos descongestionantes da oximetazolina e pela redução da duração da droga. / UI:96047566

Xilometazolina nasal

Indicações terapêuticas: Congestão nasal.

Efeito rebote:

Aumento da rinorréia e da congestão nasal (efeito rebote). Coceira, secura e ardor da mucosa nasal; espirros. (*USP DI*, 1988, p. 2199)

Coceira, secura e ardor da mucosa nasal; espirros. Congestão rebote caracterizada por vermelhidão, inchaço e rinite crônicos, ocorrendo, frequentemente, com o uso prolongado e/ou intenso da droga. (*AHFS*, 1990, p. 1602)

Autor(es): Graf P; Juto JE / Instituição: Department of Otorhinolaryngology, Sodersjukhuset, Stockholm, Sweden. / Título: Sustained use of xylometazoline nasal spray shortens the decongestive response and induces rebound swelling. / Fonte: *Rhinology*. 1995 Mar. 33(1). P 14-7. / Resumo: O uso prolongado de vasoconstritores tópicos para congestão nasal pode resultar em rinite medicamentosa, vício pela droga e taquifilaxia. Alguns autores também acreditam que a severidade do inchaço da mucosa nasal é proporcional ao período de duração em que a droga foi usada, a

Similitude na Farmacologia

frequência de administração e a quantidade da droga (dose) administrada. Tem sido relatado que o uso por quatro semanas da dose recomendada de oximetazolina induz ao inchaço rebote, um sinal de rinite medicamentosa. Para estudar o efeito e a importância do vasoconstritor no inchaço rebote e o efeito descongestivo da droga, nove sujeitos saudáveis receberam xilometazolina nasal spray, na dose recomendada por 30 dias. Após 30 dias de xilometazolina o efeito descongestivo foi o mesmo uma hora após a administração da droga e antes de iniciar o medicamento. Similarmente, após 30 dias de xilometazolina o efeito descongestivo foi menor em cinco horas após a administração da droga do que em seis horas após a administração da droga no início da medicação ($p < 0,005$). Após 10 dias de administração da droga não se observou inchaço rebote, mas após 30 dias o inchaço rebote da mucosa nasal ocorreu em oito dos nove pacientes ($p < 0,05$). Quando se comparou os resultados deste estudo com os resultados correspondentes do estudo com oximetazolina, observou-se o mesmo inchaço rebote. Concluiu-se que o uso prolongado de xilometazolina nasal spray diminuiu a resposta descongestiva em voluntários saudáveis. Além disso, a dose recomendada de xilometazolina não causou aumento no inchaço rebote observado no uso de doses recomendadas de oximetazolina. / UI:95304261

Autor(es): Graf P / Instituição: Department of Otorhinolaryngology, Sodersjukhuset, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. / Título: Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance, and nasal hyperreactivity. / Fonte: *Rhinology*. 1996 Mar. 34(1). P 9-13. / Resumo: Sugere-se que a severidade do inchaço rebote e da rinite medicamentosa é diretamente proporcional ao período de uso da droga, à frequência de uso e à quantidade da dose administrada. Entretanto, não foram bem estudados os efeitos dos vários vasoconstritores no desenvolvimento da rinite medicamentosa. Além disso, ainda não se havia investigado, *in vivo*, como o cloreto de benzalconio das soluções descongestionantes afeta o desenvolvimento da rinite medicamentosa. Este estudo mostrou que a rinite medicamentosa é uma condição da hiperreatividade nasal, inchaço mucoso e indução de tolerância, agravada pelo uso exagerado de vasoconstritores tópicos, com ou sem preservativos (cloreto de benzalconio). / UI:96314717

DROGAS HEMATOLÓGICAS

Drogas antitrombóticas

Argatrobam

Indicações terapêuticas: Antitrombótico (inibição da trombina).

Efeito rebote:

Autor(es): Gold HK; Torres FW; Garabedian HD; Werner W; Jang IK; Khan A; Hagstrom JN; Yasuda T; Leinbach RC; Newell JB; et al / Instituição: Cardiac Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts 02114. / Título: Evidence for a rebound coagulation phenomenon after cessation of a 4-hour infusion of a specific thrombin inhibitor in patients with unstable angina pectoris / Fonte: *J Am Coll Cardiol*. 1993 Apr. 21(5). P 1039-47. / **Resumo:** Argatrobam, um inibidor sintético da trombina, foi estudado em 43 pacientes com angina pectoris estável. Com uma infusão intravenosa da droga por quatro horas monitorou-se o tempo de coagulação e o índice de atividade trombótica *in vivo* durante 24 horas. Com o incremento da concentração plasmática observou-se aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), porém sem aumentar o tempo ou a ocorrência de sangramento. Dos 43 pacientes, nove apresentaram episódios de angina estável após a infusão. Em pacientes com angina estável, argatrobam inibiu a coagulação (prolongamento do TTPA) e a atividade trombótica do fibrinogênio (decréscimo do fibrinopeptídeo A), mas *in vivo* a formação trombótica (complexo trombina-antitrombina III) não foi suprimida. Com a cessação da infusão ocorreu rebote da geração trombótica (complexo trombina-antitrombina III) e com novas doses ocorreu recorrência da angina instável. Enquanto o mecanismo deste fenômeno rebote clínico e bioquímico não for determinado, sua implicação no uso clínico de inibidores trombóticos específicos no tratamento da síndrome da isquemia coronariana pode ser significativa. / Comentário: Comment in *J Am Coll Cardiol* 1993 Apr;21(5):1048-51 / UI:93210233

Bezafibrato

Indicações terapêuticas: Antihiperliproteinêmico.

Efeito rebote:

Autor(es): Niort G; Bulgarelli A; Cassader M; Pagano G / Instituição: Istituto di Medicina Interna, Università di Torino, Italy. / Título: Effect of short-term treatment with bezafibrate on plasma fibrinogen, fibrinopeptide A, platelet activation and blood filterability in atherosclerotic hyperfibrinogenemic patients. / Fonte: *Atherosclerosis*. 1988 Jun. 71(2-3). P 113-9. / **Resumo:** Os efeitos do bezafibrato (BZF) nos níveis de fibrinogênio plasmático foram estudados em 62 pacientes com vasculopatia aterosclerótica e hiperfibrinogenemia. Num estudo preliminar, 15-30 dias de tratamento com BZF (400-600mg/dia) normalizou os valores de fibrinogênio plasmático em 16 sujeitos que foram comparados com 16 controles. O efeito foi rápido e dose-dependente, e a descontinuação da droga em seis pacientes que não completaram o tratamento foram seguidas por um aumento rebote dos níveis sanguíneos de fibrinogênio. / UI:88293606

Enoxaparina

Indicações terapêuticas: Profilaxia do tromboembolismo pulmonar (antitrombótico).

Efeito rebote:

Trombocitopenia com embolismo pulmonar. (*USP DI*, 1996, p. 1330)

Etanol (álcool)

Efeito rebote:

Autor(es): Baumgartner C; Zeiler K; Auff E; Dal Bianco P; Holzner F; Lesch OM; Deecke L / Instituição: Neurologische Universitätsklinik, Wien. / Título: [Does alcohol consumption promote the manifestation of strokes? / Considerations on pathophysiology] / Fonte: *Wien Klin Wochenschr.* 1988 Feb 19. 100(4). P 99-107. / Resumo: A hipertensão arterial é o mais importante fator de risco em todos os tipos de acidente vascular cerebral (AVC). A significância do álcool na patogênese do AVC é mal definida. Alcoolismo crônico conduz à elevação da pressão arterial. Portanto, a associação entre álcool e AVC poderia relacionar-se ao efeito do álcool na pressão arterial. Entretanto, alguns estudos têm mostrado a significativa influência do álcool na incidência de AVC - especialmente com hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnóide - igualmente após regulação da pressão arterial. Alguns mecanismos patológicos são discutidos. O álcool inibiria a agregação de trombócitos e o abuso crônico do álcool induziria à trombocitopenia, que poderia conduzir ao AVC hemorrágico. A suspensão do álcool conduziria à trombocitose rebote. Em estudos com animais o álcool induz um vasoespasmismo cerebral dose-dependente, sendo um possível mecanismo causador da isquemia, assim como no AVC hemorrágico. / Refs: 72. / UI:88206254

Autor(es): Ruf JC; Berger JL; Renaud S / Instituição: INSERM, Unit 63, Lyon-Bron, France. / Título: Platelet rebound effect of alcohol withdrawal and wine drinking in rats. Relation to tannins and lipid peroxidation. / Fonte: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Jan. 15(1). P 140-4. / Resumo: Em ratos que receberam vinho na dieta observou-se o efeito rebote na agregação plaquetária induzida por trombina, após a suspensão do álcool. Com 6% de etanol na bebida, ou seu equivalente em vinho branco ou tinto, a agregação plaquetária reduziu-se para 70%. Privando-se os ratos da ingestão alcoólica por 18 horas observou-se um aumento na agregação plaquetária de 124% naqueles que receberam 6% de etanol, de 46% nos que receberam vinho branco e um decréscimo de 59% naqueles que receberam vinho tinto. O efeito protetor do vinho tinto nas plaquetas deve-se aos taninos (procianidinas) existentes no mesmo. Sob o efeito dos taninos não se observou o efeito rebote na agregação plaquetária após a suspensão da ingestão do álcool, eventualmente associado com morte súbita e AVC em humanos. / UI:95268929

Autor(es): Renaud SC; Ruf JC / Instituição: INSERM, Unit 330, Bordeaux, France. / Título: Effects of alcohol on platelet functions. / Fonte: *Clin Chim Acta.* 1996 Mar 15. 246(1-2). P 77-89. / Resumo: Num estudo epidemiológico recente mostrou-se consistente o efeito protetor do álcool na morbidade e na mortalidade de doenças isquêmicas cardíacas e cerebrais, ao contrário da predisposição para hemorragias cerebrais. Estas observações sugerem um efeito do álcool similar ao da aspirina. *In vitro*, constatou-se que o álcool, após 10-20 minutos da ingestão, diminui a agregação plaquetária. Após a suspensão do álcool ocorre um incremento na agregação plaquetária induzida por trombina. Este fenômeno rebote, facilmente reproduzido em ratos, pode explicar a isquemia cerebral ou a morte repentina que ocorrem após episódios de embriaguez. O efeito rebote plaquetário da ingestão alcoólica não foi observado em consumos moderados. Pode ser explicado pelo excesso de peróxidos causadores do incremento na reatividade plaquetária, especialmente para trombina. / Refs: 50. / UI:96254819

Epoprostenol / Taprosteno (prostaciclina, PGI₂)

Indicações terapêuticas: Antiagregante plaquetário.

Efeito rebote:

Autor(es): Michel G; Seipp U / Instituição: Department of Pharmacology, Grunenthal GmbH, Aachen, Fed. Rep. of Germany. / Título: *In vivo* studies with the stabilized epoprostenol analogue taprostene. / Effects on platelet functions and blood clotting. / Fonte: *Arzneimittelforschung.* 1990 Aug. 40(8). P 932-8. / Resumo: Semelhante ao epoprostenol natural (prostaciclina, PGI₂), o epoprostenol oxacíclico (taprosteno) afeta as funções plaquetárias. Em ratos, o taprosteno inibiu a agregação plaquetária e a agregação do colágeno. Apesar de ser três vezes menos ativo do que a

prostaciclina natural, o efeito antiagregante do taprosteno é mais duradouro. Epoprostenol induziu um efeito rebote de incremento na agregação plaquetária após o término da infusão. / UI:91054682

Heparina

Indicações terapêuticas: Tratamento e profilaxia da trombose e do tromboembolismo.

Efeito rebote:

Com o uso continuado, podem ocorrer complicações trombóticas, decorrentes do desenvolvimento de anticorpos antiplaquetários dependentes da *heparina*, que dá lugar a um grande aumento da agregação plaquetária, causando infarto de órgãos. Estes novos trombos são compostos, fundamentalmente, por fibrina e plaquetas. Esta forma severa de trombocitopenia independe da origem, da dose ou da via de administração da *heparina*. (*USP DI*, 1996, p. 1597)

Tromboses localizadas ou disseminadas: a formação de novos trombos relaciona-se à indução de trombocitopenia pela *heparina*, conseqüente à reação paradoxal decorrente da agregação plaquetária irreversível (*white clot syndrome*) induzida pela mesma. (*AHFS*, 1990, p. 728)

Autor(es): Averkov OV; Zateishchikov DA; Gratsianskii NA; Logutov IuA; Iavelov IS; Ianus Vm / Título: [Unstable angina: effect of aspirin and heparin on treatment outcome in hospital patients (a double-blind, placebo-controlled study)]. / Fonte: *Kardiologiia*. 1993. 33(5). P 4-9. / Resumo: Na tentativa de se observar as melhoras do prognóstico em pacientes com angina estável, com o uso de heparina e aspirina, estudaram-se 94 pacientes com angina instável aguda, num período aproximado de cinco horas após o último ataque anginoso. Durante o tratamento preventivo com heparina (infusão intravenosa) apenas um caso de infarto do miocárdio desenvolveu-se (contra 4 casos no uso da aspirina); mas nas 24 horas seguintes, dois pacientes heparinizados previamente desenvolveram infarto agudo do miocárdio, provavelmente por fenômeno rebote. / UI:95056823

Protamina (anti-heparínico)

Indicações terapêuticas: Tratamento da toxicidade (overdose) por *heparina*.

Efeito rebote:

Hemorragias (rebote da atividade heparínica). (*USP DI*, 1996, p. 2504)

Rebote heparínico com anticoagulação e hemorragias tem sido relatado, ocasionalmente, várias horas (8a 9 hs) após a correta neutralização da *heparina* pelo *sulfato de protamina*. (*AHFS*, 1990, p. 732)

Autor(es): Kuitunen AH; Salmenpera MT; Heinonen J; Rasi VP; Myllyla G / Instituição: Department of Anesthesiology, Helsinki University Central Hospital, Finland. / Título: Heparin rebound: a comparative study of protamine chloride and protamine sulfate in patients undergoing coronary artery bypass surgery. / Fonte: *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1991 Jun. 5(3). P 221-6. / Resumo: O rebote heparínico tem sido observado no uso de sulfato de protamina, mas não quando se usa cloreto de protamina para neutralizar a heparina. Neste estudo compararam-se estas duas protaminas em 32 pacientes submetidos à cirurgia coronariana. A heparina utilizada foi neutralizada por doses determinadas de sulfato de protamina e de cloreto de protamina, construindo-se uma curva de resposta temporal de coagulação à ativação heparínica. Duas horas após a neutralização heparínica, um pequeno e temporário aumento no nível plasmático de heparina foi observado em ambos os grupos. Deste modo, cloreto de protamina não foi um antídoto heparínico clinicamente superior ao sulfato de protamina. / UI:91322451

Autor(es): Subramaniam P; Skillington P; Tatoulis J / Instituição: Cardiothoracic Unit, Royal Melbourne Hospital, Parkville, Victoria, Australia. / Título: Heparin-rebound in the early postoperative phase following cardiopulmonary bypass. / Fonte: *Aust N Z J Surg*. 1995 May. 65(5).

Similitude na Farmacologia

P 331-3. / **Resumo:** A incidência do fenômeno de “rebote heparínico”, após a neutralização da heparinização sistêmica pela protamina na cirurgia de derivação cardiopulmonar (CPB) foi investigada. O efeito heparínico foi detectado em 43% dos pacientes estudados em 2 h, 31% em 4 h e 37% em 8 h após a reversão do circuito heparínico na CPB. O rebote heparínico mostrou estar associado com um pequeno mas significativo aumento no sangramento pós-operatório, sem importância clínica. / UI:95260269

Salicilatos (AAS)

Indicações terapêuticas: Antiagregante plaquetário.

Efeito rebote:

Autor(es): Mousa SA; Forsythe MS; Bozarth JM; Reilly TM / Instituição: DuPont Merck Pharmaceutical Company, Cardiovascular Diseases Division, Wilmington, DE 19880-0400. / Título: Effect of single oral dose of aspirin on human platelet functions and plasma plasminogen activator inhibitor-1. / Fonte: *Cardiology*. 1993. 83(5-6). P 367-73. / **Resumo:** Neste estudo investigou-se o efeito e a duração da ação de uma simples dose oral de aspirina (500mg) nas funções plaquetárias de 34 indivíduos normais, incluindo a agregação, a relação com o fibrinogênio e a liberação do ativador de plasminogênio (PAI-1), além do nível plasmático de PAI-1. A aspirina demonstrou rápida ação (2 horas após a ingestão) na inibição específica ao plasminogênio, à agregação plaquetária e à liberação de PAI-1; seus efeitos apareceram após quatro dias. Contudo, o tratamento com aspirina resultou num efeito rebote na mesma função plaquetária. / UI:94155205

Autor(es): Beving H; Eksborg S; Malmgren RS; Nordlander R; Ryden L; Olsson P / Instituição: Department of Experimental Surgery, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden. / Título: Inter-individual variations of the effect of low dose aspirin regime on platelet cyclooxygenase activity. / Fonte: *Thromb Res*. 1994 Apr 1. 74(1). P 39-51. / **Resumo:** Num estudo para mensurar a atividade plaquetária (ciclooxygenase), 13 pacientes saudáveis receberam três doses únicas de aspirina (30, 75 e 150mg/dia) por sete dias, sendo analisados por um período de três semanas. Para quantificar-se a atividade da ciclooxygenase plaquetária mediu-se a produção dos metabólitos do ácido aracônico (12-HHT), observando-se uma redução, após uma semana de tratamento, de 69, 72 e 83%, com as respectivas doses de 30, 75 e 150mg/dia. Administrando-se 150mg de aspirina/dia durante uma semana observou-se um efeito estimulante na produção basal de 12-HHT plaquetário, quando medido três semanas após a cessação do tratamento. Este fenômeno rebote foi igualmente observado após seis semanas da administração de uma dose única de 600 ou 1200mg de aspirina. / UI:94302652

Warfarin

Indicações terapêuticas: Anticoagulante, antitrombótico (fator VII-dependente).

Efeito rebote:

Autor(es): Raskob GE; Durica SS; Morrissey JH; Owen WL; Comp PC / Instituição: Department of Medicine, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City 73190, USA. / Título: Effect of treatment with low-dose warfarin-aspirin on activated factor VII. / Fonte: *Blood*. 1995 Jun 1. 85(11). P 3034-9. / **Resumo:** Fator VII da coagulação não é fator de risco para doenças cardíacas isquêmicas. Neste estudo prospectivo avaliou-se o efeito da combinação de baixas doses de warfarin com aspirina na ativação do fator VII (fator VIIa) e a relação da abrupta suspensão do tratamento com um rebote no nível de fator VIIa. Trinta e três pacientes com doença coronariana estável foram tratados com a combinação de 3mg de warfarin e 80mg de aspirina por oito semanas. Os níveis de fator VIIa foram medidos antes do tratamento (60%), durante as oito semanas de tratamento (média de 74%) e duas semanas após o tratamento (122%). Durante o tratamento, o fator VIIa reduziu-se em 26%. Isto reitera o uso racional de pequenas doses de warfarin pelos seus

Similitude na Farmacologia

efeitos antitrombóticos. Os resultados sugerem que um rebote no nível do fator VIIa pode ocorrer após a interrupção do tratamento, devendo ser considerado na sua utilização clínica. / UI:95276233

DROGAS RENAIIS

Cromakalim

Efeito rebote:

Autor(es): Smith AB; Bertelsen DL; Kau ST; Chun AL / Instituição: Department of Pharmacology, ICI Americas, Wilmington, Delaware 19897-2500. / Título: Effect of cromakalim on micturition function in rats. / Fonte: *Neurol Urodyn.* 1993. 12(1). P 99-108. / **Resumo:** Embora alguns estudos tenham investigado o efeito do cromakalim na contratilidade renal, não investigaram estes efeitos na função miccional de ratos conscientes. Neste estudo mediu-se o efeito do cromakalim e.v. na produção de urina, frequência miccional, volume de cada micção, e pressão arterial na diurese salina e na não-diurese de ratos. Na diurese salina de ratos, cromakalim produziu significativo decréscimo na produção de urina e na frequência urinária, nas primeiras 3 horas. Nas 3-6 h após a administração de cromakalim ocorreu um aumento rebote na produção de urina e na frequência urinária, continuando pelas próximas 6-12 h. Imediatamente após a administração de cromakalim, a pressão arterial caiu para 50% da pressão inicial, retornando aos níveis de controle após 3 h. Os resultados para ratos não-diuréticos foram similares. / UI:93244877

Diuréticos (Furosemida, Torasemida, Triantereno)

Indicações terapêuticas: Promove a diurese, com a excreção do sódio e do potássio [menor nos poupadores de potássio (Triantereno)].

Efeito rebote:

Autor(es): Loew D; Barkow D; Schuster O; Knoell HE / Título: Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the combination of furosemide retard and triamterene. / Fonte: *Eur J Clin Pharmacol.* 1984. 26(2). P 191-5. / **Resumo:** Neste estudo comparou-se a farmacodinâmica e a farmacocinética da furosemida (30mg) com a associação furosemida retard (30mg)/triantereno (50mg), em 18 voluntários saudáveis com idade em torno de 40 anos. Após a administração da furosemida observou-se início rápido dos seus efeitos (1,5-3 h) e efeito rebote após 9-10,5 h. Em contraste, a combinação furosemida retard/triantereno mostrou um curso mais demorado, com duração dos efeitos atingindo 12 horas. Os efeitos gerais nas 12 horas, entre as duas preparações, são equivalentes. / UI:84208222

Autor(es): Sjostrom PA; Beermann BA; Odland BG / Instituição: Department of Internal Medicine, Orebro Medical Center Hospital, Sweden. / Título: Delayed tolerance to furosemide diuresis. Influence of angiotensin converting enzyme inhibition by lisinopril. / Fonte: *Scand J Urol Nephrol.* 1988. 22(4). P 317-25. / **Resumo:** Neste experimento estudou-se o papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona no desenvolvimento da tolerância aos efeitos diuréticos da furosemida, em 12 voluntários saudáveis. A razão para este estudo é que a furosemida é um potente diurético que promove uma redução na excreção de sódio entre as doses (efeito rebote) e um decréscimo na sensibilidade para ela mesma do 1º ao 7º dia. Este último fenômeno é referido como uma tolerância tardia à furosemida. Concluiu-se que a tolerância tardia aos efeitos diuréticos da furosemida não está relacionada à desidratação ou ao sistema renina-angiotensina-aldosterona. Provavelmente, mecanismos intrarenais devem ser os responsáveis. / UI:89186637

Autor(es): Scheen AJ / Instituição: Division of Clinical Pharmacology, University of Liege, Belgium. / Título: Dose-response curve for torasemide in healthy volunteers. / Fonte: *Arzneimittelforschung.* 1988 Jan. 38(1A). P 156-9. / **Resumo:** A segurança e a atividade diurética da torasemida {1-isopropyl-3-[4-(3-metil-fenilamino)piridina]-3-sulfoniluréia} foram investigadas num estudo clínico. Uma simples dose de torasemida (VO) foi administrada em concentrações diferentes (2,5, 5, 10 e 20mg) em quatro grupos de três voluntários saudáveis. O efeito estimulatório máximo no volume urinário foi observado entre 1 e 2 h, sendo seguido por um declínio gradual até

Similitude na Farmacologia

a 3^a ou 4^a h, com um valor abaixo do correspondente valor controle. Deste modo, a duração média de ação foi de 3-4 h e um moderado efeito rebote foi detectado. / UI:88221687

Autor(es): Reyes AJ / Instituição: Institute of Cardiovascular Theory, Sotelo, Montevideo, Uruguay. / Título: Effects of diuretics on outputs and flows of urine and urinary solutes in healthy subjects. / Fonte: *Drugs*. 1991. 41 Suppl 3P 35-59. / Resumo: Comparando-se os efeitos da administração de uma simples dose de diuréticos em indivíduos saudáveis observou-se que diuréticos de alça (furosemida, torasemida) apresentaram efeito rebote da diurese, enquanto os diuréticos de túbulo distal (hidroclorotiazida, xipamida) não apresentaram. O pronunciado aumento na excreção urinária causada pelos diuréticos de alça durante as primeiras seis horas após a dose foi seguido por retenção urinária rebote, entre 6 e 24 horas após a dose. Este rebote, que afetou o fluxo urinário de fluidos, cloreto, sódio, potássio e magnésio, não ocorreu durante as 24 horas após a administração da dose única dos diuréticos de túbulo proximal. / Refs: 56. / UI:91301071

Autor(es): Knauf H; Spahn H; Mutschler E / Instituição: Medizinische Klinik I, St Bernward-Krankenhaus, Hildesheim, Federal Republic of Germany. / Título: The loop diuretic torasemide in chronic renal failure. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. / Fonte: *Drugs*. 1991. 41 Suppl 3P 23-34. / Resumo: Neste estudo sobre torasemida, um diurético de alça, após uma simples dose de 20mg observou-se uma marcada diurese com aumento da excreção de eletrólitos (Cl, Na, K, Ca, Mg). A manifestação do efeito rebote ocorreu após seis horas da administração da dose, coincidindo com a meia-vida de cinco horas da droga. / Refs: 44. / UI:91301070

Autor(es): Reyes AJ; Leary WP / Instituição: Institute of Cardiovascular Theory, Montevideo, Uruguay. / Título: Renal excretory responses to single and repeated administration of diuretics in healthy subjects: clinical connotations. / Fonte: *Cardiovasc Drugs Ther*. 1993 Jan. 7 Suppl 1P 29-44. / Resumo: A administração de uma única dose de hidroclorotiazida (25mg) em indivíduos saudáveis foi seguida por um aumento na diurese de sódio, cloro e potássio por 24 horas. Após quatro dias, a natriurese e a cloriurese de 24 horas não aumentou muito, mas a elevação na kaliurese de 24 horas mostrou-se inalterada. A calciurese de 24 horas é consistentemente reduzida durante a repetição da dose de hidroclorotiazida. A primeira dose de torasemida (2,5-10mg) aumentou a média de natriurese e kaliurese nas 6 horas imediatas à ingestão. A este incremento urinário seguiu-se um efeito rebote, com valores abaixo do grupo controle, entre 6-24 horas após a dose. Administrando-se doses maciças (sete vezes maiores do que a inicial) não se observou alteração na diurese de 24 horas em comparação com o grupo controle. / Refs: 94. / UI:93168689

Autor(es): de Jonge JW; Knottnerus JA; van Zutphen WM; de Bruijne GA; Struijker Boudier HÁ / Instituição: University of Limburg, Maastricht, Netherlands. / Título: Short term effect of withdrawal of diuretic drugs prescribed for ankle oedema. / Fonte: *BMJ*. 1994 Feb 19. 308(6927). P 511-3. / Resumo: Neste estudo, para determinar o efeito da suspensão das drogas diuréticas no edema de tornozelo em pacientes sem outras patologias associadas (cardíaca, hepática, renal), escolheram-se 63 pacientes com idade próxima a 65 anos. A variação no edema de tornozelo foi medida durante seis semanas. Entre os pacientes que suspenderam o diurético, edema rebote causou um temporário aumento no índice médio de edema. O pico deste edema rebote (média de 3,5%) foi atingido na terceira semana, após a qual parece ter ocorrido retorno do edema ao nível basal. / UI:94184177

Autor(es): Vree TB; Van Den Biggelaar-Martea M; Verwey-Van Wissen CP / Instituição: Department of Clinical Pharmacy, Academic Hospital Nijmegen Sint Radboud, Netherlands. / Título: Furosemide and its acyl glucuronide show a short and long phase in elimination kinetics and pharmacodynamic effect in man. / Fonte: *J Pharm Pharmacol*. 1995 Nov. 47(11). P 964-9. / Resumo: A farmacocinética de 80mg de furosemida VO foi investigada em indivíduos saudáveis. Durante um segundo período de observação ou período rebote (6-96 h após a administração da droga) a quantidade de urina eliminada foi 990 +/- 294 ml menor do que a produção basal esperada (5400 ml), representando 18% de redução rebote. / UI:96286652

Diálise

Indicações terapêuticas: Remoção da uréia e metabólitos tóxicos da circulação sanguínea.

Efeito rebote:

Autor(es): Pedrini LA; Zereik S; Rasmy S / Instituição: Servizio di Dialisi, Ospedale S Isidoro, Trescore Balneario, Bergamo, Italy. / Título: Causes, kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. / Fonte: *Kidney Int.* 1988 Dec. 34(6). P 817-24. / Resumo: O rápido aumento na concentração de uréia (Co) imediatamente após o término da diálise (HD), que excede em muito o esperado como um efeito da geração da uréia, definido como “rebote em rede” foi avaliado em 21 pacientes HD crônicos. O rebote estabilizado (Re) foi comparado após quatro procedimentos diferentes de HD e correlações significantes foram encontradas entre a magnitude do Re e o índice de eficácia da HD, clearance do dialisador e Kt/V. Os elevados valores de Re (8,6% e 8,8%) foram observados após procedimentos com enorme remoção da uréia, sem estarem relacionados com as condições de biocompatibilidade (dialisador novo ou reutilizado). Um processo de reequilíbrio antes do hipercatabolismo proteico parece ser o responsável pela maioria dos rebotes, estando a magnitude disto correlacionada com a eficácia do procedimento. / UI:89095476

DROGAS GASTRINTESTINAIS

Drogas antieméticas

Benzoquinamida

Indicações terapêuticas: Prevenção e tratamento de náuseas e vômitos.

Efeito rebote:

Náuseas e vômitos. (AHFS, 1990, p. 1656)

Buclicina

Indicações terapêuticas: Prevenção e tratamento de náuseas e vômitos.

Efeito rebote:

Náuseas e vômitos. (AHFS, 1990, p. 1657)

Ciclizina

Indicações terapêuticas: Prevenção e tratamento de náuseas e vômitos.

Efeito rebote:

Náuseas e vômitos. (AHFS, 1990, p. 1657)

Difenidol

Indicações terapêuticas: Controle das náuseas e vômitos.

Efeito rebote:

Náuseas e vômitos. (AHFS, 1990, p. 1660)

Fenotiazinas (Clorpromazina, Perfenazina, Proclorperazina, Triflupromazina)

Indicações terapêuticas: Tratamento de náuseas e vômitos severos.

Efeito rebote:

Náuseas e vômitos. (USP DI, 1996, p. 2362; AHFS, 1990, p. 1185)

Trimetobenzamida

Indicações terapêuticas: Controle de náuseas e vômitos.

Efeito rebote:

Náuseas e vômitos. (USP DI, 1996, p. 2915; AHFS, 1990, p. 1665)

Drogas constipantes

Paregórico (tintura de ópio - morfina)

Indicações terapêuticas: Tratamento da diarreia.

Efeito rebote:

Diarreia. (USP DI, 1996, p. 2286; AHFS, 1990, p. 1629)

Drogas laxativas

Laxantes (Hiperosmóticos, Óleo Mineral, Salinos, Estimulantes, etc.)

Indicações terapêuticas: Tratamento da constipação.

Efeito rebote:

O uso prolongado de laxantes, especialmente os laxantes estimulantes, causa constipação crônica e perda da função intestinal. (AHFS, 1990, p. 1633)

Drogas antidis pépticas

Autor(es): Reasbeck PG / Título: Somatostatin treatment of gastrointestinal fistulas: evidence for a rebound effect on withdrawal. / Fonte: *Aust N Z J Surg.* 1984 Oct. 54(5). P 465-7. / **Resumo:** Três pacientes com fístula externa do trato gastrointestinal foram tratados com somatostatina, um peptídeo que inibe as secreções gástrica, intestinal e pancreática. Embora a somatostatina reduzisse a secreção da fístula em dois pacientes e possibilitasse prevenir a hemorragia em outro, ela não induziu ao fechamento da fístula em nenhum caso; além disso, com a suspensão da somatostatina, um paciente desenvolveu hemorragia gastrointestinal ameaçadora e uma transitória hipersecreção fistular ocorreu em outros pacientes. / UI:85174108

Antagonistas do receptor histamínico H₂ (Cimetidina, Famotidina, Nizatidina, Pepticidina, Ranitidina)

Indicações terapêuticas: Tratamento da úlcera gástrica e duodenal.

Efeito rebote:

Perfurações de úlceras pépticas crônicas foram relatadas durante o tratamento com *Cimetidina*. Um mês após a suspensão do tratamento observou-se recorrência de úlceras em 41% dos pacientes, ocorrendo no prazo de até uma semana após a suspensão do fármaco. (AHFS, 1990, p. 1667, 1668)

Autor(es): Kozol R; Fromm D; Ray TK / Título: Effects of a naturally occurring polyamine on acid secretion by isolated gastric mucosa. / Fonte: *Proc Soc Exp Biol Med.* 1984 Jan. 175(1). P 52-7. / **Resumo:** A determinação dos efeitos da espermina na secreção ácida da mucosa gástrica isolada de coelhos mostrou respostas paradoxais na neutralidade do pH luminal. À inibição inicial da secreção ácida seguiu-se um retorno próximo aos níveis basais. Entretanto, a medição dos níveis de CO₂ desprendido pela mucosa e pela serosa gástrica indicou que a espermina causou inibição prolongada da secreção ácida. Similar prolongamento da inibição foi visto na mucosa exposta ao pH luminal ácido. O efeito inibitório da espermina é reversível pela adição de K⁺ na face mucosa, sugerindo interferência da espermina com o sítio de K⁺ da membrana secretória. A adição de espermina na serosa não causou efeito. O aparente fenômeno rebote secretório de ácido observado após a adição de espermina está mais provavelmente relacionado à formação de H⁺ na solução que embebe o lúmen do que pela secreção de próton da mucosa. / UI:84119576

Autor(es): Ruckebusch Y; Malbert CH; Crichlow EC / Título: Hexamethonium: a probe to assess autonomic nervous system involvement in upper gastrointestinal functions in conscious sheep. / Fonte: *Vet Res Commun.* 1987. 11(3). P 293-303. / **Resumo:** Hexametônio, cuja inibição da transmissão colinérgica frustra a liberação de acetilcolina, tem sido considerado uma droga de referência ideal para o bloqueio dos gânglios autonômicos, plexo de Auerbach e reflexo de secreção gastrointestinal. A ordem de inibição da função gastrointestinal de ruminantes com esta droga de referência foi assim sucedida: contrações cíclicas do retículo ruminal e motilidade abomasal maiores que secreção ácida e migração duodenal de complexos mioelétricos. Ainda que grandes doses sejam reduzidas a iniciação da migração dos complexos mioelétricos aumentaram até o uso

Similitude na Farmacologia

de doses clínicas. A duração da inibição das contrações reticulares foi dose-dependente, variando entre 0,5 e 5 h para 1,25-20mg/kg. Motilidade abomasal e secreção ácida foram similarmente reduzidas, mas mostraram forte e duradouro efeito rebote. Inibição do retículo pela atropina, bloqueadora dos receptores muscarínicos, foi dose-dependente, variando entre 0,5-3 h para 0,5-2mg/kg, ao passo que a inibição da motilidade abomasal e a função secretória duraram de 1-6 h. / UI:87321039

Autor(es): Ekblad EB; Licko V / Título: Conservative and nonconservative inhibitors of gastric acid secretion. / Fonte: *Am J Physiol.* 1987 Sep. 253(3 Pt 1). P G359-68. / Resumo: Inibidores da secreção inicial (antagonista-H₂) e da secreção final (tiocianato e nitrato) do ácido gástrico foram utilizados para estudar a dinâmica da secreção ácida em mucosas gástricas isoladas de rã. O ritmo de secreção (SR) ácida foi monitorado por um microprocessador. A presença contínua do antagonista-H₂ diminuiu o SR para um nível bastante abaixo do normal, retornando aos valores basais com a retirada da droga. A remoção destes inibidores causa um grande aumento do SR com retorno aos valores basais. O rebote ácido é igual para todas as drogas. O rebote ácido, provavelmente, relaciona-se ao sequestro “ácido” que se estabiliza ao final de 120 minutos. Provavelmente ocorre pela saturação da K⁺-H⁺-ATPase. / UI:87323570

Autor(es): Rigaud D; Dubrasquet M; Accary JP; Laigneau JP; Lewin MJ / Instituição: INSERM U 286, Faculte Bichat, Paris. / Título: Sequential somatostatin and gastrin releases in response to secretin in rat *in vivo*. / Fonte: *Gastroenterol Clin Biol.* 1991. 15(10). P 717-22. / Resumo: Secretina é um conhecido inibidor da secreção ácida do estômago. Secretina exógena tem demonstrado um efeito bifásico na secreção ácida, estimulatório e inibitório. Estudando-se a gastrina, a somatostatina e o HCl no lúmen gástrico de ratos em resposta a uma dose “em bolo” de secretina (360 pmol), após a administração observou-se um incremento imediato e transitório na secreção de HCl e de gastrina, como primeira observação. Após 4 minutos, um dramático aumento na secreção de somatostatina foi observado, simultaneamente com 90% de inibição da secreção ácida e o retorno da gastrina aos níveis basais. Vinte minutos após a administração da secretina ocorreu um aumento rebote do ácido e da gastrina, enquanto que a somatostatina retornou aos níveis basais. O presente estudo sugere que uma dose “em bolo” de secretina induz à liberação de gastrina e, deste modo, poderia estimular a secreção ácida. / UI:92275260

Autor(es): Fullarton GM; Macdonald AM; McColl KE / Instituição: University Department of Surgery, Western Infirmary, Glasgow, UK. / Título: Rebound hypersecretion after H₂-antagonist withdrawal - a comparative study with nizatidine, ranitidine and famotidine. / Fonte: *Aliment Pharmacol Ther.* 1991 Aug. 5(4). P 391-8. / Resumo: Num estudo anterior demonstrou-se hipersecreção noturna de rebote após quatro semanas de tratamento com nizatidina. O incremento na produção noturna de ácido foi de 77%, dois dias após a suspensão do tratamento, comparado com os valores pré-tratamento. Para confirmar este efeito rebote em outros bloqueadores-H₂ foram analisados nove pacientes com úlcera duodenal em remissão, durante e dois dias após o tratamento com ranitidina (300mg/dia), famotidina (40mg/dia) e nizatidina (300mg/dia) por 4 semanas, em relação ao pH intragástrico diário, concentração de gastrina plasmática e produção noturna de ácido gástrico. A produção média noturna de ácido gástrico (mmol/10 h) diminuiu durante o tratamento, quando comparados com os valores pré-tratamento, com ranitidina (de 49 para 3), famotidina (de 52 para 4) e nizatidina (de 32 para 6). Dois dias após a descontinuação do tratamento a produção noturna de ácido aumentou no grupo da ranitidina para 77 e no grupo da nizatidina para 64, comparados com os valores pré-tratamento. Com a famotidina não se observaram mudanças significativas (57). Não se observaram mudanças no pH intragástrico diário com nenhuma das drogas, durante ou após o tratamento. Quanto à estimulação alimentar na concentração plasmática de gastrina, observou-se um aumento no último dia do tratamento com ranitidina e famotidina, retornando-se aos valores basais dois dias após o tratamento. O rebote de hipersecreção ácida pode contribuir para a recidiva de úlceras mais graves após a descontinuação do tratamento com antagonistas dos receptores H₂. / UI:92135298

Similitude na Farmacologia

Autor(es): Debongnie JC / Instituição: Service de gastroenterologie, Clinique St-Pierre, Ottignies. / Título: [Current aspects of H₂ receptor antagonists in the treatment of ulcers] / Fonte: *Acta Gastroenterol Belg.* 1992 Sep-Dec. 55(5-6). P 415-22. / **Resumo:** A inibição dos receptores H₂ tem sido utilizada como tratamento de escolha para úlceras pépticas. Nesta revisão levantaram-se junto à clínica farmacológica as indicações terapêuticas e os resultados do uso corrente das drogas cimetidina, ranitidina, pepticidina e nizatidina. Suas similaridades foram enfatizadas. A superioridade ou a necessidade de doses únicas noturnas são questionáveis, assim como a importância clínica da tolerância e do rebote. A manutenção do tratamento previne complicações e recorrências. / Refs: 34. / UI:93166844

Autor(es): Kubo K; Uehara A; Kubota T; Nozu T; Moriya M; Watanabe Y; Shoji E; Santos SB; Harada K; Kohgo Y / Instituição: Dept. of Internal Medicine (III), Asahikawa Medical College, Hokkaido, Japan. / Título: Effects of ranitidine on gastric vesicles containing H⁺,K⁺-adenosine triphosphatase in rats. / Fonte: *Scand J Gastroenterol.* 1995 Oct. 30(10). P 944-51. / **Resumo:** Para se apurar o mecanismo responsável pela hipersecreção ácida rebote após tratamento com um bloqueador dos receptores-H₂ foram investigados os efeitos da ranitidina no trifosfato de adenosina-K⁺, H⁺ [H⁺, K⁺-ATPase] gástrico em ratos. Administrou-se ranitidina (1-50mg/kg de peso, intraperitoneal, duas vezes por dia, durante cinco dias). Os ratos permaneceram em jejum de 15 horas após o último tratamento e foram sacrificados para a contagem das vesículas de H⁺, K⁺-ATPase. O tratamento dose-dependente com ranitidina aumentou o teor proteico nas vesículas gástricas da fração purificada da mucosa gástrica, sem mudar o conteúdo total de proteínas. Ranitidina também aumentou o teor da proteína 94.000 dalton, a subunidade catalítica da H⁺, K⁺-ATPase. Ranitidina não afetou a atividade específica da enzima (mumol/min/kg da proteína vesicular gástrica). Visto que as vesículas gástricas, no estado de jejum, são o principal constituinte da membrana tubovesicular, estes resultados sugerem que a administração de ranitidina aumenta o teor total da H⁺, K⁺-ATPase tubulovesicular pelo aumento do número de vesículas tubulares em cada célula parietal. O aumento na atividade da H⁺, K⁺-ATPase tubulovesicular total, induzido pela ranitidina, ficou claramente evidente uma semana após o tratamento e retornou aos níveis basais um mês após. Todos estes resultados sugerem que o aumento no teor e na atividade total da H⁺, K⁺-ATPase tubulovesicular após o tratamento com ranitidina podem contribuir para o mecanismo de acidez rebote após a terapia com bloqueador dos receptores-H₂. / UI:96124274

Antiácidos (*Carbonato de cálcio, Hidróxido de alumínio, Hidróxido de magnésio*)

Indicações terapêuticas: Tratamento da hiperacidez, da gastrite e da úlcera péptica.

Efeito rebote:

Autor(es): Herzog P / Título: [Effect of antacids on mineral metabolism] / Fonte: *Z Gastroenterol.* 1983 Mar. 21 SupplP 117-26. / **Resumo:** Os efeitos secundários da terapêutica antiácida são dose-dependentes e relacionados aos seus componentes. Grandes doses de diferentes preparações de antiácidos podem conduzir à retenção de fluidos, dependente do teor de sódio. Ingestão de bicarbonato de sódio provoca alcalose metabólica e alcaliúria, sendo causadas também pelo “cálcio e magnésio não-sistêmicos contidos nos antiácidos”, mas com redução proporcional. A elevação do pH urinário favorece a precipitação dos sais de cálcio e magnésio predispondo à formação de cálculos renais. Em pacientes com insuficiência renal, a absorção de cálcio e magnésio pode conduzir a uma rápida concentração sérica tóxica. Cálcio e magnésio, restando a produção de ácidos, podem provocar uma acidez rebote após a ingestão de hidróxido de magnésio, que não apresenta relevância clínica. A depleção de cálcio é um importante efeito secundário da ingestão de hidróxido de alumínio, podendo causar osteomalácia. / UI:83226434

Autor(es): Hade JE; Spiro HM / Instituição: Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. / Título: Calcium and acid rebound: a reappraisal. / Fonte: *J Clin Gastroenterol.* 1992 Jul. 15(1). P 37-44. / **Resumo:** No retrospecto da acidez rebote, o aparente aumento paradoxal na

Similitude na Farmacologia

secreção ácida do estômago resulta da administração de antiácidos. Primariamente, numa observação laboratorial, a demonstração do fenômeno foi o fator de maior contribuição para a rápida e possivelmente injustificada queda no encanto pela terapêutica com carbonato de cálcio para úlcera péptica, apesar de ser utilizado por anos com aparente sucesso. Cálcio na forma de carbonato ou outros sais causou um aumento na secreção gástrica devido, ao menos em parte, à estimulação iônica direta. Outras possíveis formas de ação envolvem a alcalinização antral, com subsequente liberação de gastrina. Outros antiácidos, notadamente o hidróxido de magnésio e o hidróxido de alumínio, podem, conseqüentemente, também causar acidez rebote, mas os dados nesta área são menos convincentes. Apesar da demonstração de que a acidez rebote ocorre, não houve uma investigação completa de sua importância clínica. Com os dados limitados que possuímos atualmente sugere-se uma significância clínica não óbvia dos efeitos deletérios pelo uso de carbonato de cálcio na úlcera péptica. Pela excelente capacidade de neutralização ácida do carbonato de cálcio, seu venerável testemunho passado no tratamento da úlcera péptica, e as recentes observações que baixas doses de antiácidos cicatrizam úlceras pépticas, é apropriada uma reavaliação do rebote ácido e seu foco de significância clínica. / Refs: 45. / UI:92364229

Autor(es): Mones J; Carrio I; Sainz S; Berna L; Clave P; Liskay M; Roca M; Vilardell F / Instituição: Servicio de Patologia Digestiva, Hospital de la Sante Crei i Sant Pau, Universitat Autònoma Barcelona, Spain. / Título: Gastric emptying of two radiolabelled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. / Fonte: *Eur J Nucl Med.* 1995 Oct. 22(10). P 1123-8. / Resumo: A intenção deste estudo foi avaliar o ritmo de esvaziamento gástrico de dois antiácidos usando uma técnica cintilográfica e o monitoramento simultâneo do pH gástrico em 16 voluntários saudáveis. 10ml de Talcid (hidrotalcite 1g) e Maalox (Mg-Al-hidróxido), com uma capacidade neutralizadora semelhante, foram marcados com tecnécio-99m usando-se pontes de pirofosfato. A qualificação dos antiácidos foi feita em dias separados (durante duas semanas), uma hora após uma refeição padrão. O pH intragástrico foi medido durante 4 horas usando um catéter de antimônio duplamente cristalizado num ambulatório de pHmetria. A monitoração contínua foi iniciada uma hora antes da refeição (basal) e nas últimas 3 horas (pós-prandial, pós-antiácido e no período final). A capacidade de neutralização ácida dos antiácidos marcados e dos não-marcados foi similar. A porcentagem média de retenção dos antiácidos no estômago ajustou-se a um modelo linear. A média do tempo de esvaziamento do Talcid esteve em torno de 64 minutos, enquanto com Maalox foi de 57 minutos. O registro do pH gástrico (valores médios em cada período) mostrou um perfil similar para ambos antiácidos. Os valores médios do pH (Maalox vs Talcid) foi 1,69 vs. 2,07 no período basal, 1,95 vs. 1,93 no período pós-prandial, 1,79 vs. 1,15 no período pós-antiácido e 0,4 vs. 0,52 no final do período ($P < 0.05$ vs. período anterior). Em conclusão, o esvaziamento gástrico por Talcid e Maalox foi similar e o perfil dos pH foi paralelo, persistindo inalterado para os dois antiácidos durante a primeira hora após a ingesta. Um significativo decréscimo no pH foi observado uma hora após a ingesta do antiácido, sugerindo um possível efeito rebote. / UI:96119961

Autor(es): Hurlimann S; Michel K; Inauen W; Halter F / Instituição: Department of Medicine, Inselspital, Bern, Switzerland. / Título: Effect of Rennie Liquid versus Maalox Liquid on intragastric pH in a double-blind, randomized, placebo-controlled, triple cross-over study in healthy volunteers. / Fonte: *Am J Gastroenterol.* 1996 Jun. 91(6). P 1173-80. / Resumo: A despeito dos anos de sucesso do uso de antiácidos contendo cálcio nas doenças ácido-dependentes, alegações do rebote ácido após a ingesta dos mesmos têm conduzido estes agentes ao descrédito. Monitorando a acidez intragástrica durante 24 horas avaliou-se se os antiácidos induziram uma acidez rebote clinicamente relevante. Utilizando-se 12 voluntários saudáveis testaram-se Maalox Líquido e um antiácido contendo cálcio, Rennie Líquido. Ambos antiácidos possuem idêntica capacidade de neutralização. Cada droga foi administrada em doses-padrão uma hora após uma alimentação regular (às 10:00, 14:00 e 19:00 h) e antes de dormir (23:00 h). A acidez intragástrica foi monitorada num ambulatório contínuo por 24 h, através de pHmetria, em 3 dias separados por um período de uma semana. Deu-se especial atenção à acidez nos períodos pós-antiácidos, durante o dia

Similitude na Farmacologia

e a noite. Ambos antiácidos apresentaram um significativo aumento no pH médio de 24 hs e no pH médio na primeira hora após a administração dos mesmos, comparados com placebo. Nenhum dos antiácidos apresentou diminuição do pH intragástrico durante o suposto período de acidez rebote (2^a e 3^a hora pós-antiácido e à noite). Neste estudo, concluiu-se que a acidez gástrica rebote não foi detectada em nenhum dos antiácidos administrados em doses-padrão. Um idêntico aumento no pH intragástrico foi observado em ambos antiácidos, durante a primeira hora pós-antiácido e na totalidade do período de 24 hs. / UI:96237633

Misoprostol (*Cytotec*)

Indicações terapêuticas: Tratamento da úlcera gástrica induzida por AINH e da úlcera duodenal.

Efeito rebote:

Dor gástrica ou abdominal em 13 a 40% dos pacientes. (*USP DI, 1996, p. 2085*)

Dor gástrica e abdominal, sangramento e inflamação gastrointestinal sem causa estabelecida; uma gastropatia induzida por AINH pode progredir após o início do tratamento com *Misoprostol*. (*AHFS, 1990, p. 1688*)

Sucralfato (*protetor da mucosa gástrica*)

Indicações terapêuticas: Tratamento da úlcera gástrica.

Efeito rebote:

Dor e desconforto gástrico. (*USP DI, 1996, p. 2701; AHFS, 1990, p. 1695*)

Drogas antiinflamatórias

Mesalazina (*Ácido 5-amino-salicílico*)

Indicações terapêuticas: Tratamento e profilaxia das doenças inflamatórias do trato gastrointestinal (Colite ulcerativa distal, Doença de Crohn).

Efeito rebote:

Síndrome de intolerância aguda à droga: dor severa, câimbra gástrica ou abdominal, diarreia com sangue, febre, dor de cabeça severa e rash cutâneo. (*USP DI, 1996, p. 1998; AHFS, 1990, p. 1677*)

Em alguns pacientes que receberam a droga pela via retal ocorreu exacerbação aguda da inflamação ou esta se estendeu por todo o cólon (pancolites). (*AHFS, 1990, p. 1677*)

Olsalazina (*Ácido 5-amino-salicílico*)

Indicações terapêuticas: Tratamento e profilaxia das doenças inflamatórias do trato gastrointestinal (Colite ulcerativa distal, Doença de Crohn).

Efeito rebote:

Exacerbação da colite ulcerativa (diarreia sanguinolenta, febre e rash cutâneo). (*USP DI, 1996, p. 2209*)

Drogas anticoleréticas (inibidoras da secreção biliar)

Substância P

Similitude na Farmacologia

Efeito rebote:

Autor(es): Magnusson I / Título: Anticholeretic effects of substance P and somatostatin. / Fonte: *Acta Chir Scand Suppl.* 1984. 521P 1-57. / Resumo: O intuito deste trabalho foi estudar os efeitos da substância P (SP) e da somatostatina (SST) no fluxo da bile hepática. Usaram-se 54 cães anestesiados, nos quais a vesícula biliar foi excluída pela ligação do ducto cístico, com um catéter no ducto comum. Tanto a SP como a SST foram investigadas pelos seus efeitos anticoleréticos em cães. SST tem demonstrado seus efeitos anticoleréticos em humanos. SP foi infundida em cães (0,5-20ng/kg/min) e exerceu um significativo efeito anticolerético na dosagem igual ou superior a 2,5ng. Nas dosagens de 2,5 e 20ng/kg/min, SP diminuiu a secreção basal de bile ao redor de 20 e 40%, respectivamente. O decréscimo no fluxo biliar foi acompanhado pelo decréscimo de sódio, potássio, cloreto, bicarbonato e amilase. Os efeitos da SP ocorreram dentro de minutos e após a suspensão da SP ocorreu um positivo efeito rebote com a magnitude de 10-25%. / UI:85117934

DROGAS PULMONARES

Autor(es): Syabbalo NC; Bundgaard A; Widdicombe JG / Título: Effects of exercise on nasal airflow resistance in healthy subjects and in patients with asthma and rhinitis. / Fonte: *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1985 Nov-Dec. 21(6). P 507-13. / Resumo: Neste trabalho estudaram-se os efeitos do exercício no fluxo de ar nasal (R_{naw}) e a relação entre exercícios indutores de asma (EIA) e R_{naw}. R_{naw} foi obtido pela mensuração do fluxo através do nariz e da boca (em série), num influxo de pressão constante. Em sete pacientes saudáveis ocorreu um decréscimo estatisticamente significativo no R_{naw}, sem alteração na força do volume expirado, imediatamente após exercício na bicicleta ergométrica (75 e 100 W), retornando aos valores basais em 15-20 minutos (75 W) e em 30 minutos (100 W) após os exercícios. Em 11 pacientes asmáticos, uma corrida contínua durante 1, 2 e 6 minutos causou um decréscimo significativo no R_{naw} em torno de 45%, atingindo níveis similares ao controle após o exercício. Com 6 minutos de exercício, quatro dos nove pacientes desenvolveram EIA; estes indivíduos também apresentavam rinite alérgica e o retorno aos pretensos valores tendeu a ser mais rápido do que naqueles sem EIA. Nos sujeitos saudáveis submetidos ao teste da bicicleta ergométrica ocorreu um aumento rebote na R_{naw} em 40-50% dos indivíduos, 20-30 minutos após o exercício. Ocorreu um aumento rebote na R_{naw} em aproximadamente 60% dos indivíduos doentes, 5-10 minutos após o exercício. / UI:86078204

Drogas para asma brônquica

Broncodilatadores adrenérgicos (*Albuterol, Bitolterol, Efedrina, Epinefrina, Fenoterol, Formoterol, Isoetarina, Isoprenalina, Orciprenalina, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalina, etc.*)

Indicações terapêuticas: Broncoespasmos da asma brônquica e da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Efeito rebote:

Dificuldade para respirar severa, aumento das sibilâncias; tosse ou outra irritação brônquica. (*USP DI, 1996, p. 621*)

Broncoespasmos paradoxais são observados com o uso do *salmeterol*. Fatalidades têm sido relatadas com o uso excessivo de broncodilatadores simpaticomiméticos. A causa da morte é desconhecida; entretanto, suspeita-se que paradas cardíacas ocorram imediatamente após crises severas de asma aguda com subsequente hipóxia. (*USP DI, 1996, p. 2614*)

Dificuldade para respirar; broncoespasmos, algumas vezes de intensidade severa e não responsivos a qualquer terapêutica broncodilatadora. (*AHFS, 1990, p. 613, 616, 623, 627, 630*)

Autor(es): Svedmyr N / Instituição: Department of Clinical Pharmacology, Sahlgren's University Hospital, Gothenburg, Sweden. / Título: Action of corticosteroids on beta-adrenergic receptors. Clinical aspects. / Fonte: *Am Rev Respir Dis.* 1990 Feb. 141(2 Pt 2). P S31-8. / Resumo: Inalatórios Beta 2-estimulantes são as mais efetivas drogas para os ataques de asma aguda. Isto ocorre, provavelmente, devido ao efeito do antagonismo funcional em oposição a uma larga variedade de possíveis mediadores da asma. Um defeito na função do beta-receptor não é a causa da asma, mas o tratamento com beta 2-estimulantes induz uma baixa regulação dos beta-receptores e da atividade dos beta-receptores exteriores aos pulmões. Entretanto, existe uma não convincente evidência de que pode ocorrer taquifilaxia clinicamente importante como efeito da broncodilatação, em

Similitude na Farmacologia

asmáticos que recebem doses normais de agonistas dos beta 2-receptores. Um ligeiro incremento rebote na hiperreatividade brônquica, entretanto, tem sido demonstrado 12-23 h após a interrupção regular do tratamento. Isto pode ocorrer devido a uma ligeira taquifilaxia, não observável nos testes funcionais de pulmões normais. / Refs: 102. / UI:90178807

Autor(es): Svedmyr N / Instituição: Department of Clinical Pharmacology, Sahlgrenska University Hospital, Goteborg, Sweden. / Título: The current place of beta 2-agonists in the management of asthma. / Fonte: *Lung*. 1990. 168 SupplP 105-10. / Resumo: Inalatórios Beta 2-estimulantes são as mais efetivas drogas para os ataques de asma aguda. Isto ocorre, provavelmente, devido ao efeito do antagonismo funcional, em oposição a uma larga variedade de possíveis mediadores da asma. Um ligeiro aumento rebote na hiperreatividade brônquica, 12-23 h após a cessação do tratamento regular, tem sido observado. Esta averiguação não está bem documentada e deve ser ulteriormente estudada. / Refs: 12. / UI:90348256

Autor(es): Cochrane GM / Instituição: Department of Thoracic Medicine, Guy's Hospital, London, United Kingdom. / Título: Bronchial asthma and the role of beta 2-agonists. / Fonte: *Lung*. 1990. 168 SupplP 66-70. / Resumo: Asma é definida como uma obstrução reversível do fluxo de ar. Considera-se que o mecanismo desta obstrução é causado por uma combinação de um processo inflamatório conduzindo a um espessamento edematoso do revestimento das vias aéreas e uma constrição da musculatura lisa dos brônquios. Em torno de 1960, a identificação dos beta-receptores específicos do sistema autonômico conduziu para o desenvolvimento dos beta 2-agonistas seletivos, que apresentam efeitos precisos no músculo liso bronquial, sem ação direta no músculo cardíaco. Os primeiros beta 2-agonistas como o salbutamol, apresentavam, comparativamente, uma pequena ação broncodilatadora, mas um rápido início de ação, fazendo dos broncodilatadores um recurso de emergência. Beta 2-agonistas regulares podem mascarar uma latente patogenesia da asma e podem estar associados com taquifilaxia ou hiperreatividade brônquica de rebote. / Refs: 7. / UI:90348355

Autor(es): Beach JR; Young CL; Harkawat R; Gardiner PV; Avery AJ; Coward GA; Walters EH; Hendrick DJ / Instituição: Chest Unit, Newcastle General Hospital, University of Newcastle upon Tyne, UK. / Título: Effect on airway responsiveness of six weeks treatment with salmeterol. / Fonte: *Pulm Pharmacol*. 1993 Jun. 6(2). P 155-7. / Resumo: Tem-se sugerido que uma ação duradoura do beta 2-agonista salmeterol apresenta propriedades antiinflamatórias - propriedades que mostram melhora na hiperresponsividade das vias aéreas (AR). Inversamente, importantes estudos recentes têm sugerido que o tratamento regular com beta 2-agonistas pode piorar a asma e a AR. Além disso, um pequeno incremento rebote na AR (broncoconstrição) tem sido descrito após a cessação do tratamento regular com estes agentes. Consequentemente, associou-se os efeitos do tratamento regular na AR, igualmente, com salmeterol ou salbutamol, em doses convencionais durante 6 semanas. FEV1 e AR foram medidos cinco vezes em 20 pacientes asmáticos; durante um período próprio de 2 semanas e 24 horas, 72 horas e 2 semanas após a última dose do medicamento estudado. O ritmo do fluxo expiratório máximo (PEFR) também foi registrado durante o período estudado. Não se encontrou alteração estatisticamente significativa no FEV1 ou na AR. PEFR foi significativamente maior durante o período de tratamento do que no período de duas semanas, para o grupo do salmeterol, não ocorrendo o mesmo com salbutamol. Concluiu-se que se o uso regular do salmeterol está associado com efeitos benéficos e adversos na AR isto não é aparente após um tratamento pelo período de 6 semanas. / UI:93364129 /

Autor(es): Yates DH; Sussman HS; Shaw MJ; Barnes PJ; Chung KF / Instituição: Department of Thoracic Medicine, National Heart & Lung Institute, London, United Kingdom. / Título: Regular formoterol treatment in mild asthma. Effect on bronchial responsiveness during and after treatment. / Fonte: *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Oct. 152(4 Pt 1). P 1170-4. / Resumo: Com a descontinuação da terapia, o tratamento com beta 2-adrenoreceptores agonistas regulares pode provocar um aumento rebote na sensibilidade bronquial e uma redução nos efeitos broncoprotetores. Formoterol, um beta 2-agonista de longa ação, administrado em doses usuais é efetivo para prevenir a broncoconstrição induzida por metacolina. O efeito da inalação de

Similitude na Farmacologia

formoterol (24 microgramas, duas vezes ao dia) em 17 pacientes com asma leve durante 2 semanas foi avaliado num estudo duplo-cego, na função e na sensibilidade das vias aéreas, em pacientes que não haviam feito uso de glicocorticóides. FEV1 e a concentração de metacolina provocadora de uma queda de 20% na FEV1 (PC20) foram medidas 36 h, 60 h, 108 h e duas semanas após a última dose do tratamento regular. Em adição, PC20 foi medido 12 h após a primeira e a última dose do formoterol e do placebo. Os valores de PC20 às 36 h, 60 h, 108 h e duas semanas após a interrupção do tratamento com formoterol, não apresentou diferenças significativas em relação ao placebo. FEV1 média foi de 3,44 L após o placebo, comparada com 3,79 L do formoterol ($p < 0,001$) 12 hs após a primeira dose, e a PC20 média foi de 0,53mg/ml (GSEM 1,4) após placebo, comparada com 2,0mg/ml (GSEM 1,4) após formoterol ($p < 0,001$). Após duas semanas de tratamento regular, FEV1 média 12 horas após a última dose de formoterol caiu para 3,51 L comparado com 3,41 L após a última dose de placebo ($p = 0,03$). / UI:96023188

Autor(es): de Jong JW; van der Mark TW; Koeter GH; Postma DS / Instituição: Department of Pulmonology, University Hospital Groningen, The Netherlands. / Título: Rebound airway obstruction and responsiveness after cessation of terbutaline: effects of budesonide. / Fonte: *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jan. 153(1). P 70-5. / **Resumo:** A monoterapia regular com beta 2-agonistas inalatórios pode conduzir a um aumento temporário na obstrução do fluxo aéreo e um aumento na sensibilidade das vias aéreas após a cessação do tratamento. Neste estudo investigou-se como a terapia antiinflamatória com budasonida (corticosteróide) pode afetar este fenômeno rebote. Num estudo duplo-cego avaliou-se a função pulmonar (FEV1) e a sensibilidade das vias aéreas [PC20 metacolina (PC20)] durante e após a cessação do tratamento regular por duas semanas com pequenas (250 microgramas) e grandes (1.000 microgramas) doses de terbutalina, inalada três vezes ao dia, em 30 pacientes com asma leve. Um grupo com 16 pacientes recebeu budasonida (400 microgramas, três vezes ao dia) e outro com 14 pacientes recebeu placebo. PC20 e FEV1 foram medidos 10, 14, 34 e 82 h após a última dose de terbutalina. FEV1 não apresentou alteração significativa durante o tratamento com placebo ou budasonida. PC20 não apresentou mudança significativa após a cessação do tratamento com terbutalina, em ambos os grupos. Os valores de AUC-FEV1 após a cessação do tratamento, com ambas as doses de terbutalina, foram significativamente diferentes dos valores de 82 horas. O decréscimo em FEV1 foi significativamente maior após o tratamento com terbutalina e placebo (grupo placebo) do que no grupo tratado com budasonida concomitantemente. Concluiu-se que a cessação do tratamento regular após duas semanas com ambas as doses de terbutalina não resultou em significativo rebote na sensibilidade das vias aéreas, em pacientes com asma leve. Entretanto, os resultados sugerem uma pequena broncoconstrição rebote, que não ocorre em pacientes que receberam conjuntamente budasonida. / UI:96134200

Broncodilatadores derivados da xantina (*Aminofilina, Diprofilina, Teofilina, Teofilinato de Colina*)

Indicações terapêuticas: Broncoespasmos da asma brônquica e da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Efeito rebote:

Dificuldade para respirar e taquipnéia. (*USP DI, 1996, p. 626*)

Episódios asmáticos podem ocorrer com o uso da *teofilina*, relacionados à concentração de sulfitos, apesar de ser desconhecida a prevalência da sensibilidade aos sulfitos na população em geral. (*AHFS, 1990, p. 2100*)

Cromoglicato dissódico - via inalatória

Indicações terapêuticas: Broncoespasmos da asma brônquica.

Efeito rebote:

Similitude na Farmacologia

Severa dificuldade para respirar e aumento das sibilâncias. (*USP DI, 1996, p. 1105*)

Broncoespasmos, algumas vezes não responsivos a qualquer terapêutica broncodilatadora. (*AHFS, 1990, p. 2160*)

Corticosteróides - via inalatória (*Beclometasona, Dexametasona, Flunisolida, Triamcinolona*)

Indicações terapêuticas: Tratamento da asma brônquica e da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Efeito rebote:

Dificuldade para respirar, falta de ar, opressão no peito e sibilâncias; bronquites e broncoespasmos. (*USP DI, 1994, p. 908*)

Asma brônquica. (*AHFS, 1990, p. 1546, 1549, 1730, 1731*)

Autor(es): Verbeek PR; Geerts WH / Instituição: Division of Emergency Medicine, Sunnybrook Health Science Centre, University of Toronto, Ontario, Canada. / Título: Nontapering versus tapering prednisone in acute exacerbations of asthma: a pilot trial. / Fonte: *J Emerg Med.* 1995 Sep-Oct. 13(5). P 715-9. / **Resumo:** Existem controvérsias se a dose de prednisona deve ser diminuída gradativamente ou não em pacientes que chegam aos serviços de emergência após tratamento inicial da crise aguda de asma. Foram avaliadas as taxas de recidiva e rebote num grupo de 28 pacientes tratados com prednisona sem diminuir as doses comparando-se com um outro grupo de 40 pacientes tratados com prednisona, diminuindo-se gradativamente as doses. Não se encontrou diferença significativa nas taxas de recidiva e de rebote entre as duas formas de tratamento. Vinte e quatro por cento dos pacientes apresentaram efeitos adversos atribuídos ao uso de prednisona. / UI:96079198

Epinefrina - via inalatória

Indicações terapêuticas: Tratamento da obstrução das vias aéreas.

Efeito rebote:

Autor(es): Skolnik N / Instituição: Family Practice Residency Program, Abington Memorial Hospital, Abington, Pennsylvania. / Título: Croup. / Fonte: *J Fam Pract.* 1993 Aug. 37(2). P 165-70. / **Resumo:** O crup viral é a mais comum forma de obstrução das vias aéreas superiores em crianças de seis meses a seis anos de idade. Neste experimento para avaliar modalidades terapêuticas observou-se que a utilização da epinefrina por inalação pode, rapidamente, reverter a obstrução das vias aéreas em crianças com crup. Os pacientes necessitaram ser monitorados pela obstrução rebote das vias aéreas, que ocorreu duas horas após a administração. / Refs: 37. / UI:93329339

Ipatrópio - via inalatória (*Atrovent, Duovent*)

Indicações terapêuticas: Broncoespasmos da asma brônquica.

Efeito rebote:

Incremento dos broncoespasmos. (*USP DI, 1996, p. 1777*)

Nedocromil - via inalatória (*AINH*)

Indicações terapêuticas: Profilaxia dos broncoespasmos da asma brônquica, prevenindo a inflamação das vias aéreas e as respostas alérgicas.

Efeito rebote:

Incremento dos broncoespasmos. (*USP DI, 1996, p. 2135*)

DROGAS OFTALMOLÓGICAS

Autor(es): Gallasch G / Título: [Rebound effects following isovolemic hemodilution in venous vascular occlusions and their prevention] / Fonte: *Fortschr Ophthalmol.* 1987. 84(4). P 367-8. / UI:88031027

Autor(es): Safran AB; Gambazzi Y / Instituição: Department of Ophthalmology, Geneva University Hospital, Switzerland. / Título: Congenital nystagmus: rebound phenomenon following removal of contact lenses. / Fonte: *Br J Ophthalmol.* 1992 Aug. 76(8). P 497-8. / **Resumo:** Os sintomas resultantes do nistagmo congênito podem ser significativamente reduzidos pelo uso de lentes de contato corneais. Após a remoção das lentes, entretanto, os pacientes apresentam um fenômeno rebote transitório com oscilopsia duradoura por 20 minutos. / UI:93002862

Drogas descongestionantes

Corticosteróides - via oftálmica (*Betametasona, Dexametasona, Fluorometolona, Hidrocortisona, Medrisona, Prednisolona*)

Indicações terapêuticas: Tratamento das enfermidades alérgicas e inflamatórias oftálmicas.

Efeito rebote:

Visão borrosa distinta da experimentada temporalmente após a aplicação de pomadas oftálmicas. Dor, coceira, ardor e lacrimejamento ocular. (*USP DI, 1996, p. 948*)

Prurido, ardor e irritação local. Poucos dias após a descontinuação do tratamento e, ocasionalmente durante a terapia, pode ocorrer uveíte anterior aguda em pacientes sem inflamação ocular preexistente. (*AHFS, 1990, p. 1546*)

Cromoglicato dissódico

Indicações terapêuticas: Tratamento das afecções oculares alérgicas.

Efeito rebote:

Irritação ocular, ausente antes do tratamento. Severa inflamação da conjuntiva. Coceira e ardor nos olhos. Aumento do lacrimejamento. (*USP DI, 1996, p. 1109*)

Fenilefrina (vasoconstritor)

Indicações terapêuticas: Congestão e irritação ocular.

Efeito rebote:

Coceira e ardor nos olhos; lacrimejamento e irritação ocular ausentes antes da terapia. (*USP DI, 1996, p. 2391*)

Visão borrosa, irritação e ceratite epitelial transitória. Com o uso prolongado e/ou intenso da droga, pode ocorrer hiperemia de rebote e conjuntivite alérgica. (*AHFS, 1990, p. 1597*)

Nafazolina (vasoconstritor)

Indicações terapêuticas: Congestão, ardor e irritação ocular.

Efeito rebote:

Similitude na Farmacologia

Aumento da irritação ocular (por uma possível hiperemia reativa). Com doses excessivas e/ou uso prolongado da droga, pode produzir-se um aumento da irritação da conjuntiva. (*USP DI, 1996, p. 2132*)

Hiperemia reativa e irritação da conjuntiva. (*AHFS, 1990, p. 1594*)

Oximetazolina (vasoconstritor)

Indicações terapêuticas: Congestão, ardor e irritação ocular.

Efeito rebote:

Aumento da irritação da conjuntiva e da vermelhidão dos olhos (hiperemia reativa), pelo uso prolongado e/ou uma dose excessiva da droga. (*USP DI, 1996, p. 2262*)

Drogas lubrificantes

Hidroxiopropilcelulose (Hipromelosa)

Indicações terapêuticas: Lubrificação ocular (ceratoconjuntivite seca, ceratite por exposição, etc.)

Efeito rebote:

Irritação dos olhos ausente antes do tratamento. (*USP DI, 1996, p. 1636, 1637*)

Drogas antiglaucomatosas

Antiglaucomatosos colinérgicos, anticolinesterásicos (*Demecario, Ecotiopato, Fluostigmina*)

Indicações terapêuticas: Tratamento do glaucoma (hipertensão intraocular).

Efeito rebote:

Após o uso de *demecario, ecotiopato ou fluostigmina* pode-se produzir um aumento paradoxal da pressão intraocular; visão borrada e mudanças na acomodação visual; dor ocular; irritação ocular; dor de cabeça. (*USP DI, 1996, p. 313; AHFS, 1990, p. 1570*)

Autor(es): Belmonte C; Bartels SP; Liu JH; Neufeld AH / Instituição: Ophthalmic Pharmacology Unit, Eye Research Institute of Retina Foundation, Boston, Massachusetts 02114. / Título: Effects of stimulation of the ocular sympathetic nerves on IOP and aqueous humor flow. / Fonte: *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987 Oct. 28(10). P 1649-54. / **Resumo:** Os nervos oculares simpáticos foram estimulados cronicamente em coelhos despertos usando-se eletrodos unilaterais implantados no tronco simpático cervical. A pressão intraocular (PIO) foi mensurada por pneumatonometria e o influxo do humor aquoso foi mensurado por fluorofotometria. Os estímulos variaram na amplitude de 5-15V e na frequência de 3-12Hz. Estímulos simpáticos contínuos produziram um imediato e fugaz decréscimo na PIO seguido por uma gradual ascensão nos valores basais, que foram alcançados 60-90 minutos após o estímulo inicial. Um aumento rebote na PIO ocorreu quando as estimulações foram interrompidas. Estas respostas foram proporcionais à frequência de estímulo, sendo observados os efeitos máximos com a frequência de 12Hz. Concluiu-se que, em coelhos, os efeitos beta-adrenérgicos da estimulação prolongada dos nervos simpáticos são os responsáveis pelo decréscimo do fluxo do humor aquoso. / UI:88006686

Antimuscarínicos (*Atropina, Belladonna, Escopolamina, Hyosciamina, etc.*)

Indicações terapêuticas: Diminuição da pressão intraocular.

Efeito rebote:

Aumento da pressão intraocular (*USP DI*, 1994, p. 507; *AHFS*, 1990, p. 590)

Inibidores da anidrase carbônica (Acetazolamida, Metazolamida)

Indicações terapêuticas: Tratamento do glaucoma.

Efeito rebote:

Autor(es): Fishman GA; Glenn AM; Gilbert LD / Instituição: Department of Ophthalmology and Visual Sciences, College of Medicine, University of Illinois at Chicago. / Título: Rebound of macular edema with continued use of methazolamide in patients with retinitis pigmentosa. / Fonte: *Arch Ophthalmol.* 1993 Dec. 111(12). P 1640-6. / **Resumo:** Os efeitos da metazolamida no edema crônico macular foram observados em 17 pacientes com retinite pigmentosa, constatadas através de angiografia fluorescente. Pela angiografia, nove pacientes demonstraram melhora do edema macular com o uso de metazolamida por três semanas; três destes continuaram recebendo a droga na dosagem de 50mg, duas vezes ao dia, por seis ou 12 semanas. Após seis e 12 semanas de tratamento todos os três pacientes evidenciaram um rebote angiográfico do edema macular, de certa extensão. Os resultados sugeriram que um rebote parcial no edema macular foi observado angiograficamente com o uso contínuo de metazolamida em pacientes com retinite pigmentosa e edema macular crônico. Estudos futuros são necessários para determinar se este efeito rebote pode ocorrer no tratamento de outras desordens oculares com edema crônico macular. / UI:94206268

Autor(es): Fishman GA; Gilbert LD; Anderson RJ; Marmor MF; Weleber RG; Viana MA / Instituição: Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Illinois, Chicago College of Medicine 60612. / Título: Effect of methazolamide on chronic macular edema in patients with retinitis pigmentosa. / Fonte: *Ophthalmology.* 1994 Apr. 101(4). P 687-93. / **Resumo:** Para determinar a efetividade da metazolamida em melhorar a acuidade visual e o edema macular em pacientes com retinite pigmentosa, dezessete pacientes com retinite pigmentosa e edema macular crônico foram tratados com metazolamida e placebo por um período de três semanas. Como métodos de avaliação utilizaram-se a acuidade visual, o angiograma fluorescente e a impressão subjetiva antes e depois do tratamento com cada droga. Um subgrupo foi submetido a um período adicional de tratamento com metazolamida por três semanas. Como resultados, metazolamida melhorou o edema macular angiográfico em nove dos 17 pacientes. Todo o grupo melhorou estatisticamente a acuidade visual com metazolamida. O aumento do período de tratamento não promoveu melhora da acuidade visual. De fato, um rebote parcial na extensão do edema macular foi observado. Embora o aumento angiográfico do edema macular pode ocorrer em pacientes com retinite pigmentosa tratados com metazolamida (efeito rebote), notável (entre três e quatro linhas) ou moderado (entre 2 e 3 linhas) melhora na acuidade visual foi observada em relativamente todos os pacientes. / UI:94203621

Mióticos (Acetilcolina, Carbacol, Pilocarpina)

Indicações terapêuticas: Tratamento do glaucoma.

Efeito rebote:

Visão borrada ou mudanças na acomodação visual; dor de cabeça; dor ocular; irritação ocular; náuseas e vômitos. (*USP DI*, 1996, p. 307)

Aumento da pressão intraocular, em incidência menor do que com os anticolinesterásicos. (*AHFS*, 1990, p. 1570)

DROGAS DERMATOLÓGICAS

Drogas antiinflamatórias

Corticosteróides - via tópica (*Betametazona, Clobetasol, Desoximetazona, Dexametazona, Diflorasona, Flumetazona, Fluocinolona, Hidrocortisona, etc.*)

Indicações terapêuticas: Tratamento de inflamações cutâneas como dermatoses, dermatites, eczemas, queimaduras, picadas de insetos, etc.

Efeito rebote:

Sinais de irritação e inflamação como dor, coceira, formação de ampolas e descamação inexistentes antes da terapia. (*USP DI, 1996, p. 955*)

No tratamento prolongado (dois meses ou mais) pode ocorrer “rebote pustuloso”, especialmente na face, região perineal e genitais, após a descontinuação da terapia. (*AHFS, 1990, p. 2036*)

Autor(es): Krutmann J; Schopf E / Instituição: Universitäts-Hautklinik Freiburg. / Título: [New aspects of UV-therapy of atopic dermatitis] / Fonte: *Hautarzt*. 1991 May. 42(5). P 284-8. / **Resumo:** No tratamento dos períodos de exacerbação da dermatite atópica crônica, juntamente com o uso da terapia com corticosteróides, existe a opção da fototerapia com radiação ultravioleta (PUVA, UV-B, UV-A-B). Como desvantagem da terapia com PUVA, a grande incidência de fenômeno rebote limita a sua utilização, não ocorrendo o mesmo no tratamento com UV-B e UV-A-B. Geralmente, associa-se a terapêutica pela radiação ultravioleta com o uso de corticosteróides. / Refs: 39. / UI:91340533

Drogas antipruriginosas e anestésicas

Benzocaína (*anestésico local*)

Indicações terapêuticas: Alívio temporário da dor e do prurido associados a queimaduras, cortes ou arranhões, picadas de insetos ou irritações da pele.

Efeito rebote:

Rash e irritação na pele. (*AHFS, 1990, p. 2049*)

Crotamiton

Indicações terapêuticas: Alívio sintomático do prurido associado às dermatoses.

Efeito rebote:

Irritação da pele não existente antes do tratamento. Rash cutâneo. (*USP DI, 1996, p. 1112*)

Dibucaína (*anestésico local*)

Indicações terapêuticas: Alívio temporário da dor, do prurido e das queimações causadas por hemorróidas.

Efeito rebote:

Dor, prurido, queimações, irritações e sangramentos retais. (*AHFS, 1990, p. 2049*)

Diclonina (*anestésico local*)

Similitude na Farmacologia

Indicações terapêuticas: Alívio temporário da dor e do prurido associados a queimaduras, cortes ou arranhões, picadas de insetos, irritações da pele.

Efeito rebote:

Irritação e prurido local. (AHFS, 1990, p. 2050)

Doxepina

Indicações terapêuticas: Tratamento do prurido associado ao eczema.

Efeito rebote:

Em aproximadamente 10% dos pacientes ocorre exacerbação do prurido e do eczema. (USP DI, 1996, p. 1303)

Pramoxina (anestésico local)

Indicações terapêuticas: Alívio temporário da dor e do prurido associados a dermatoses, queimaduras, prurido ou irritação anogenital, fissuras anais ou hemorróidas.

Efeito rebote:

Irritação, prurido, dor e queimação local. Pode ocorrer dor, prurido e sangramento retal. (AHFS, 1990, p. 2052)

Uréia

Indicações terapêuticas: Tratamento do prurido.

Efeito rebote:

Irritação e prurido local. (AHFS, 1990, p. 2062)

Drogas para dermatite seborreica

Sulfeto de Selênio

Indicações terapêuticas: Tratamento da dermatite seborreica do couro cabeludo.

Efeito rebote:

Presença de gordura não habitual no couro cabeludo. (USP DI, 1996, p. 2622)

Pode causar “oleosidade rebote” no couro cabeludo; este efeito tem sido relatado após pouco tempo de aplicação da loção a 2,5% e após longo tempo de aplicação da loção a 1%. (AHFS, 1990, p. 2032)

Irradiação ultravioleta

Efeito rebote:

Autor(es): Lesnik RH; Kligman LH; Kligman AM / Instituição: Department of Dermatology, University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia 19104-6142. / Título: Agents that cause enlargement of sebaceous glands in hairless mice. II. Ultraviolet radiation. / Fonte: *Arch Dermatol Res.* 1992. 284(2). P 106-8. / **Resumo:** Este estudo desenvolveu um modelo para se medir os efeitos da radiação ultravioleta (UV) nas glândulas sebáceas. Ratos calvos foram irradiados com emissões UV, principalmente UVB. Simples e múltiplas exposições foram aplicadas com frações ou múltiplos da dose eritematosa mínima (MED). Sebocitos de 30 glândulas por espécime foram contados e a média determinada. Uma simples exposição de 1MED causou um significativo aumento no número de sebocitos, assim como três exposições semanais de 0,5MED durante três semanas. Uma exposição de 3MED causou necrose de sebocitos, enquanto 30 exposições de 4MED

Similitude na Farmacologia

levaram à ablação da glândula. Em todos os casos houve aumento rebote do número de sebocitos, que não retornou aos níveis controle até o final do estudo (24-30 semanas). Irradiação prolongada produziu aumento máximo em poucas semanas. Deste modo, de uma maneira similar a outros componentes da pele, a resposta das glândulas sebáceas à radiação UV é de hiperplasia. / UI:92304095

Outras drogas

Calcipotrieno

Indicações terapêuticas: Tratamento da psoríase.

Efeito rebote:

Piora da psoríase, incluindo desenvolvimento da psoríase na face e no couro cabeludo. (USP DI, 1996, p. 689)

Metoxsalem

Indicações terapêuticas: Tratamento do vitiligo idiopático e da psoríase (associado ao tratamento com radiação ultravioleta).

Efeito rebote:

Hipopigmentação da pele e agravação ou extensão da psoríase. (AHFS, 1990, p. 2085)

Minoxidil

Indicações terapêuticas: Tratamento da alopecia androgenética.

Efeito rebote:

Aumento da alopecia. (USP DI, 1996, p. 2083)

DROGAS GINECOLÓGICAS E OBSTÉTRICAS

Drogas antiespasmódicas

Ritodrina

Indicações terapêuticas: Tratamento e profilaxia do trabalho de parto prematuro (inibe contrações uterinas).

Efeito rebote:

Autor(es): Hamada S; Kawarabayashi T; Ikeda M; Sugimori H; Hamasaki Y; Kumamoto T; Tsukamoto T / Instituição: Department of Obstetrics and Gynecology, Saga Medical School. / Título: [Effects of short- and long-term administration of ritodrine on spontaneous contractions of longitudinal muscle strips dissected from the pregnant rat uterus] / Fonte: *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1990 Jun. 42(6). P 605-11. / **Resumo:** Investigação dos efeitos da ritodrina nas contrações espontâneas do miométrio dissecado de ratas com idade gestacional de 14, 16, 18 e 21 dias. Observou-se uma supressão crescente das contrações espontâneas conforme as doses foram aumentadas ($> 10^{-8}$ g/ml). Doses menores de ritodrina (10^{-8} g/ml; 10^{-10} g/ml) causaram excitação transitória, sendo inibidas por fentolamina. Essa excitação rebote foi observada na maioria dos espécimes. Contrações espontâneas reapareceram durante um longo tempo de administração da droga, apresentando três padrões diferentes. / UI:90383549

Drogas para lactação

Agonistas da dopamina (Bromocriptina, Cabergolina, Quinagolida)

Indicações terapêuticas: Tratamento da amenorréia e da galactorréia; prevenção da lactação fisiológica pós-parto em situações de feto morto ou aborto.

Efeito rebote:

Após a suspensão do medicamento geralmente aparece amenorréia rebote no período de 4 a 24 semanas e galactorréia em 2 a 4 semanas. Pode ocorrer lactação rebote após o uso da *Bromocriptina* para suprimir a lactação pós-parto. (*USP DI*, 1996, p. 617; *AHFS*, 1990, p. 2152)

Autor(es): Shapiro AG; Thomas L / Título: Efficacy of bromocriptine versus breast binders as inhibitors of postpartum lactation. / Fonte: *South Med J*. 1984 Jun. 77(6). P 719-21. / **Resumo:** Para inibir a lactação pós-parto, quinze puérperas receberam bromocriptina (2,5mg VO, 30 doses). Todas as pacientes tiveram supressão da lactação. Observou-se uma incidência significante de “rebote”. / UI:84224166

Título: Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomised, double blind, multicentre study. European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition / Fonte: *BMJ*. 1991 Jun 8. 302(6789). P 1367-71. / **Resumo:** Neste estudo multicêntrico realizado em universidades de diversos países europeus comparou-se a eficácia e a segurança do uso de uma dose única de cabergolina (1,0mg) ou bromocriptina (2,5mg, duas vezes ao dia, durante 14 dias) na inibição da lactação puerperal, observando-se 272 puérperas (136 para cada droga). O tratamento apresentou sucesso total em 106 das 136 puérperas que tomaram cabergolina e em 94 das 136 puérperas que receberam bromocriptina; sucesso parcial ocorreu em 21 e 33 puérperas, respectivamente. Sintomatologia rebote ocorreu, respectivamente, em cinco e em 23 mulheres com sucesso completo, após o 15º dia ($p < 0,0001$). A concentração sérica de prolactina

Similitude na Farmacologia

diminuiu consideravelmente em ambos os grupos, do 2º ao 15º dia; observou-se secreção rebote de prolactina em 36 mulheres que receberam bromocriptina ($p < 0,054$), ocorrendo mais frequentemente durante o primeiro dia de tratamento. Com cabergolina o efeito rebote ocorreu menos frequentemente. / Comentário: Comment in BMJ 1991 Aug 3;303(6797):315 / UI:91283686
Autor(es): Webster J / Instituição: Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, England. / Título: A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. / Fonte: *Drug Saf.* 1996 Apr. 14(4). P 228-38. / Resumo: Agonistas da dopamina são o tratamento de escolha para a maioria das pacientes com transtornos hiperprolactinêmicos. Bromocriptina, introduzida em 1971, é a droga de escolha, com efetiva supressão da secreção de prolactina, reduzindo prolactinomas e restaurando a função gonadal. Entretanto, mais de 12% dos pacientes não toleram o tratamento. Cabergolina, uma droga agonista dopaminérgica de longa ação, mostrou-se mais efetiva do que a bromocriptina na supressão da secreção de prolactina em pacientes hiperprolactinêmicas, sendo mais bem tolerada (menor incidência de náuseas e vômitos), suprimindo melhor a lactação fisiológica e estando associada a sintomas rebotes menos significativos. Quinagolida possui uma eficácia semelhante à bromocriptina, sendo menos eficiente do que a cabergolina. Entretanto, a experiência com bromocriptina é muito maior. Para tratamentos femininos de subfertilidade, a bromocriptina é a droga de escolha em muitos centros, com cabergolina e quinagolida como segunda opção, em pacientes intolerantes à bromocriptina. Para a supressão da lactação fisiológica, a cabergolina é a droga de primeira escolha. / Refs: 59. / UI:96323548

Lisuride (agonista do receptor dopaminérgico D₂)

Indicações terapêuticas: Inibidor da secreção de prolactina.

Efeito rebote:

Autor(es): Strahl HJ; Goretzlehner G; Strahl S; Kunkel S / Título: [Lactation inhibition with various dosages of lisuride - prolactin secretion and effectiveness] / Fonte: *Zentralbl Gynakol.* 1985. 107(5). P 300-3. / Resumo: A influência do lisuride em três dosagens fortes (600, 750 e 900 microgramas) foi estudada na secreção de prolactina e na inibição da lactação em 30 puérperas normais. Um efeito rebote na secreção de prolactina foi observado após a suspensão da medicação por 10 dias. Esse efeito rebote não ocorreu após a terapia ter-se prolongado por 15 dias. A dose de 600mg/dia de lisuride mostrou uma boa inibição da lactação e supressão da secreção de prolactina. / UI:85194947

Drogas contraceptivas (anticoncepcionais)

Anticoncepcionais (Anteovin)

Indicações terapêuticas: Contraceptivo bifásico oral (evitar a gravidez).

Efeito rebote:

Autor(es): Kovacs I / Instituição: First Department of Obstetrics and Gynaecology, Semmelweis University Medical School. / Título: Examination of the rebound effect of biphasic oral contraceptives. / Fonte: *Ther Hung.* 1990. 38(3). P 110-3. / Resumo: Tentou-se uma indução da ovulação com a administração temporária do anteovin (contraceptivo bifásico oral), utilizando-se do efeito rebote que se segue à descontinuação do tratamento, em 34 mulheres com ciclos anovulatórios, que padeciam de esterilidade funcional. A ovulação pôde ser induzida em nove casos e, no meio das mulheres cujos ciclos tornaram-se bifásicos, três engravidaram, com duas destas desenvolvendo bebês saudáveis antes do término do estudo. Os resultados provam que o efeito rebote pode ser esperado igualmente após o uso do anteovin como um aspecto satisfatório para a fertilidade futura em mulheres que abandonam a cartela de contracepção. / UI:91134757

Drogas para o climatério (menopausa)

S-Calcitonina

Indicações terapêuticas: Tratamento da osteoporese pós-menopausa.

Efeito rebote:

Autor(es): Maini M; Bozzi M; Brignoli E; Felicetti G / Instituição: Fondazione Clinica del Lavoro-IRCCS, Centro Medico di Riabilitazione-Montescano Pavia. / Título: [Medium- and long-term effects of various treatment schedules with nasal S-calcitonin spray] / Fonte: *Minerva Med.* 1995 Mar. 86(3). P 121-7. / Resumo: 188 pacientes com elevado turnover para osteoporese pós-menopausa foram tratadas por 18 meses com quatro diferentes regimes de tratamento com S-calcitonina nasal spray: o grupo (1) recebeu 100 UI/dia, continuamente; grupo (2), 100 UI/dia durante 30 dias, alternando os meses (ciclicamente); grupo (3), 200 UI/dia continuamente; grupo (4), 200 UI/dia, ciclicamente. Para monitorar os efeitos do tratamento foram realizados MOC de L2-L4, osteocalcina sérica e hidroxiprolina urinária; os níveis de creatinina foram mensurados no início da terapia, aos 9, 12 e 18 meses, e, finalmente, aos 6 e 12 meses após completar a terapia. Os resultados desse ensaio foram os seguintes: (A) no tratamento contínuo, o maior aumento na massa óssea ocorreu aos nove meses e no tratamento cíclico foi aos 18 meses; em valores absolutos, o aumento foi maior no tratamento contínuo. (B) O aumento na massa óssea em longo prazo (medida um ano após o término da terapia), não apresentou diferenças significativas entre o tratamento contínuo e o cíclico com as mesmas doses. (C) Durante o tratamento observou-se uma relação dose-efeito quando comparadas as dosagens de 100 e 200 UI/dia. Entretanto, isso desapareceu no ano seguinte após se completar a terapia. (D) Observou-se um “efeito rebote” no turnover ósseo após a cessação da terapia com S-calcitonina. A magnitude e a rapidez de início desse efeito rebote parecem estar diretamente relacionadas com a dosagem de S-calcitonina administrada. / UI:95327233

DROGAS REUMATOLÓGICAS

Vide DROGAS IMUNOLÓGICAS (Antiinflamatórios não esteroidais)

ACTH

Efeito rebote:

Autor(es): Ritter J; Kerr LD; Valeriano-Marcet J; Spiera H / Instituição: Department of Medicine, Mt. Sinai School of Medicine, New York, NY 10029. / Título: ACTH revisited: effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems. / Fonte: *J Rheumatol.* 1994 Apr. 21(4). P 696-9. / Resumo: Este estudo foi realizado para determinar a efetividade do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no tratamento da artrite gotosa aguda e da pseudogota, numa população de pacientes com múltiplos problemas médicos coexistentes (ICC, IRC, hemorragia GI ou não-responsividade aos AINH). Revisou-se a experiência na administração de ACTH, com 40 ou 80 unidades EV, IM ou SC em 38 pacientes; 33 pacientes tinham gota aguda documentada e 5 pacientes tinham pseudogota aguda documentada. Um total de 43 episódios de sinovite aguda induzida por cristal foram tratados. Todos os episódios de pseudogota resolveram-se, em média, em 4,2 dias. Dos episódios de gota aguda, 97% resolveram-se numa média de 5,5 dias. Artrites rebote ocorreram sem maiores severidades e facilmente controladas. / UI:94309036

Alfa-interferon

Indicações terapêuticas: Modulador da atividade imunológica (incrementa a atividade fagocítica dos macrófagos e aumenta a citotoxicidade específica dos linfócitos).

Efeito rebote:

Autor(es): Chan GC; Lee SS; Yeoh EK / Instituição: Medical A Unit, Queen Elizabeth Hospital, Kowloon, Hong Kong. / Título: Mono-arthritis in a chronic hepatitis B patient after alpha-interferon treatment. / Fonte: *J Gastroenterol Hepatol.* 1992 Jul-Aug. 7(4). P 432-3. / Resumo: Uma paciente de 28 anos com hepatite B crônica ativa que foi tratada por 12 semanas com alfa-interferon (alfa-IFN) desenvolveu mono-artrite aguda, uma semana após completar o tratamento. Seu fator reumatóide (FR) estava positivo antes do alfa-IFN e diminuiu estavelmente durante a terapia. Isso foi seguido por um rebote nos níveis de FR, com associação da artrite ocorrendo uma semana após o término da terapia com alfa-IFN. / UI:92385710

Alopurinol

Indicações terapêuticas: Tratamento da gota crônica pela diminuição dos níveis séricos de ácido úrico; não atua nas crises agudas de gota.

Efeito rebote:

Em 1% dos pacientes incrementa os ataques agudos de artrite gotosa, prolongando e exacerbando a inflamação durante os primeiros 6 a 12 meses de tratamento. (*AHFS, 1990, p. 2144*)

Compostos com ouro (*Auranofina, Aurotioglucose, Tiomalato sódico de ouro*)

Indicações terapêuticas: Tratamento das artrites (artrite reumatóide, artrite juvenil, artrite psoriásica, etc.)

Efeito rebote:

Dor articular (pode ocorrer em um ou dois dias após a injeção). (*USP DI, 1996, p. 1553*)

Similitude na Farmacologia

Probenecida (*agente uricosúrico*)

Indicações terapêuticas: Tratamento da gota crônica pela diminuição dos níveis séricos de ácido úrico.

Efeito rebote:

Ataques agudos de artrite gotosa durante os primeiros meses de terapia; em 20% dos pacientes os ataques agudos de gota ocorrem nos primeiros dias de tratamento. (*USP DI*, 1996, p. 2464)

Sulfinpirazona

Indicações terapêuticas: Tratamento da gota crônica pela diminuição dos níveis séricos de ácido úrico.

Efeito rebote:

Ataques agudos de artrite gotosa durante os primeiros meses de terapia; em 20% dos pacientes, os ataques agudos de gota ocorrem nos primeiros dias de tratamento. (*USP DI*, 1996, p. 2717)

UTILIZAÇÃO DO EFEITO REBOTE NA TERAPÊUTICA CLÍNICA

A seguir, listamos alguns trabalhos experimentais com fármacos modernos que ilustra o emprego do efeito rebote de forma curativa, segundo o princípio da similitude terapêutica. Seria o caso dos anticoncepcionais *anteovin*, uma droga que inibe a ovulação (contraceptivo) e que após a sua suspensão promoveu a ovulação em mulheres com esterilidade funcional. O *metilfenidato*, um estimulante do SNC, que é utilizado convencionalmente no TDAH (Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade) pelo seu efeito rebote ou reação paradoxal calmante, aumentando a atenção e a concentração das crianças. O próprio *metilfenidato* reduziu inicialmente a estatura corporal de jovens em crescimento, promovendo um rápido crescimento rebote ou paradoxal após a sua suspensão, podendo ser utilizado com esse intuito. Outra possível indicação de efeito terapêutico pela similitude seria com as *drogas imunossupressoras*, que causaram uma imunodeficiência inicial (30-40%) durante a sua administração e após a sua suspensão provocaram uma estimulação do sistema imunológico acima de 120% dos valores basais. Reafirmando o fato observado de que alguns exercícios auxiliam no tratamento da asma (natação, por ex.) temos a evidência experimental de que *exercícios indutores de asma*, apesar de causarem inicialmente uma diminuição do fluxo de ar nasal, promovem um aumento alguns minutos após o término do exercício, auxiliando na melhora da asma.

Anteovin

Efeito rebote - utilização terapêutica:

Autor(es): Kovacs I / Instituição: First Department of Obstetrics and Gynaecology, Semmelweis University Medical School. / Título: Examination of the rebound effect of biphasic oral contraceptives. / Fonte: *Ther Hung.* 1990. 38(3). P 110-3. / Resumo: Tentou-se uma indução da ovulação com a administração temporária do anteovin (contraceptivo bifásico oral), utilizando-se do efeito rebote que se segue à descontinuação do tratamento, em 34 mulheres com ciclos anovulatórios, que padeciam de uma esterilidade funcional. A ovulação pôde ser induzida em nove casos e, no meio das mulheres cujos ciclos tornaram-se bifásicos, três engravidaram, com duas dessas desenvolvendo bebês saudáveis antes do término do estudo. Os resultados provam que o efeito rebote pode ser esperado igualmente após o uso do anteovin como um aspecto satisfatório para a fertilidade futura em mulheres que abandonam a cartela de contracepção. / UI:91134757

Metilfenidato

Efeito rebote - utilização terapêutica:

Autor(es): Pizzi WJ; Rode EC; Barnhart JE / Instituição: Department of Psychology, Northeastern Illinois University, Chicago 60625. / Título: Differential effects of methylphenidate on the growth of neonatal and adolescent rats. / Fonte: *Neurotoxicol Teratol.* 1987 Mar-Apr. 9(2). P 107-11. / Resumo: O metilfenidato, droga utilizada no tratamento da síndrome do déficit de atenção com hiperatividade apresentou um suspeito potencial para reduzir a estatura corporal de jovens em crescimento. Num estudo prévio com ratos em idade neonatal demonstrou-se um prejuízo no crescimento agudo seguido por um rápido crescimento rebote. Sugere-se que o efeito supressor do crescimento deve-se a uma toxicidade aguda, que é reversível com a descontinuação da droga. / UI:88013696

Similitude na Farmacologia

Autor(es): Klein RG; Mannuzza S / Instituição: New York State Psychiatric Institute, NY 10032. / Título: Hyperactive boys almost grown up. III. Methylphenidate effects on ultimate height. / Fonte: *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Dec. 45(12). P 1131-4. / **Resumo:** Estudando-se o efeito do metilfenidato no crescimento, em jovens tratados por hiperatividade na infância, observou-se que ocorreu um crescimento rebote após a descontinuação da terapia estimulante. / UI:89061330

Drogas imunossupressoras

Efeito rebote - utilização terapêutica:

Autor(es): Martin RA; Barsoum NJ; Sturgess JM; de la Iglesia FA / Título: Leukocyte and bone marrow effects of a thiomorpholine quinazolin antihypertensive agent. / Fonte: *Toxicol Appl Pharmacol*. 1985 Oct. 81(1). P 166-73. / **Resumo:** Uma tiomorfolina (PD-88823) análoga ao prazosin induz uma consistente supressão da granulopoiese dose-dependente, com subsequente neutropenia e leucopenia em ratos e cachorros. Após 13 semanas, ratos tratados com 600mg/kg/dia tiveram o número de neutrófilos reduzidos de 40% em machos e 30% em fêmeas. No período de quatro semanas de observação após a suspensão da droga, observou-se um rebote no número de neutrófilos para 123 e 125% dos valores de controle em machos e fêmeas, respectivamente. A redução do número de células sanguíneas foi menos evidente em cães, provavelmente porque as doses foram menores. / UI:86019852

Exercícios indutores de asma

Efeito rebote - utilização terapêutica:

Autor(es): Syabbalo NC; Bundgaard A; Widdicombe JG / Título: Effects of exercise on nasal airflow resistance in healthy subjects and in patients with asthma and rhinitis. / Fonte: *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1985 Nov-Dec. 21(6). P 507-13. / **Resumo:** Nesse trabalho estudaram-se os efeitos do exercício no fluxo de ar nasal (R_{naw}) e a relação entre exercícios indutores de asma (EIA) e R_{naw}. R_{naw} foi obtido pela mensuração do fluxo através do nariz e da boca (em série) num influxo de pressão constante. Em sete pacientes saudáveis ocorreu um decréscimo estatisticamente significativo no R_{naw}, sem alteração na força do volume expirado, imediatamente após exercício na bicicleta ergométrica (75 e 100W), retornando, após os exercícios, aos valores basais em 15-20 minutos (75W) e em 30 minutos (100W). Em 11 pacientes asmáticos, uma corrida contínua durante 1, 2 e 6 minutos causou um decréscimo significativo no R_{naw} em torno de 45%, atingindo níveis similares ao controle após o exercício. Com seis minutos de exercício, quatro dos nove pacientes desenvolveram EIA; esses sujeitos também tinham rinite alérgica e o retorno aos pretensos valores tendeu a ser mais rápido do que naqueles sem EIA. Nos sujeitos saudáveis submetidos ao teste da bicicleta ergométrica, ocorreu aumento rebote na R_{naw} em 40-50% dos indivíduos, 20-30 minutos após o exercício. Nos pacientes, ocorreu aumento rebote na R_{naw} em aproximadamente 60% dos indivíduos, 5-10 minutos após o exercício. / UI:86078204

A proposta de utilizar os fármacos modernos segundo o princípio da similitude será desenvolvida nos próximos volumes dessa obra (*Novos Medicamentos Homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude*): *Matéria Médica Homeopática dos Fármacos Modernos* (Volume II) e *Repertório Homeopático dos Fármacos Modernos* (Volume III).

Fundamentação Científica do Princípio da Similitude na Farmacologia Moderna

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS

O princípio da similitude na farmacologia moderna

Evidências do princípio da similitude nas iatrogenias fatais dos fármacos modernos

Antiinflamatórios, infarto do miocárdio, efeito rebote e similitude

Broncodilatadores, asma fatal, efeito rebote e similitude

Antidepressivos, suicídio e efeito rebote

Estatinas, complicações vasculares, efeito rebote e similitude

Drogas supressoras da acidez gástrica, hipersecreção ácida rebote e similitude

Efeito rebote dos fármacos modernos: risco fatal da alopatia e embasamento farmacológico da homeopatia

Outras publicações científicas

O princípio da similitude na farmacologia moderna^{1,2}

[Referências: Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Br Homeopath J.* 1999; 88(3): 112-120. Disponível em: <https://doi.org/10.1054/homp.1999.0301>. / Teixeira MZ. O princípio da similitude na moderna farmacologia. *Rev Homeopatia (São Paulo)*. 1999; 64(1-4): 45-58. Disponível em: [ResearchGate](#).]

Resumo

O princípio da similitude, alicerce da homeopatia, encontra correspondência no estudo clínico dos efeitos secundários de uma infinidade de fármacos modernos, através da observação do efeito rebote dessas drogas. Dessa forma, através da farmacologia clínica, componente da racionalidade médico-científica moderna, propomos um modelo para fundamentar o cientificismo do princípio de cura homeopático. Nesse trabalho foram estudados os efeitos de centenas de fármacos modernos no organismo humano utilizando compêndios farmacológicos e trabalhos científicos recentes, confirmando o mecanismo de ação dos medicamentos homeopáticos através da verificação da ação primária das drogas e da conseqüente ação secundária do organismo (efeito rebote). O tratamento pelo efeito rebote (reação vital curativa) também pôde ser observado. Com este estudo, sugerimos uma metodologia de pesquisa dos medicamentos modernos, a fim de embasar cientificamente o princípio da similitude.

Introdução

A homeopatia está fundamentada em quatro pilares que a sustentam como técnica terapêutica: *princípio da similitude, experimentação no homem sadio, medicamento dinamizado (doses infinitesimais) e medicamento único.*

Apesar do princípio da similitude e da experimentação no homem sadio serem as prerrogativas essenciais para que se pratique a terapêutica homeopática, grande importância é dispensada à utilização das doses mínimas (substâncias em altíssimas diluições), quando se questiona cientificamente a homeopatia. O próprio Hahnemann, na primeira fase da homeopatia, empregou doses ponderais na experimentação humana e na prática terapêutica segundo a lei dos semelhantes.

Ao invés de nos limitarmos a comprovar cientificamente a atuação das ultradiluições no organismo vivo, que por si só não confirmaria a terapêutica homeopática, deveríamos focalizar nossas pesquisas no princípio da similitude, a fim de aproximar o modelo homeopático à racionalidade científica moderna.

¹ Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Br Homeopath J.* 1999; 88(3): 112-120. Disponível em: <https://doi.org/10.1054/homp.1999.0301>

² Teixeira MZ. O princípio da similitude na moderna farmacologia. *Rev Homeopatia (São Paulo)*. 1999; 64(1-4): 45-58. Disponível em: [ResearchGate](#)

Assim sendo, esse estudo tem a finalidade de evidenciar a manifestação do princípio da semelhança nos resultados da aplicação clínica dos fármacos modernos, seguindo o modelo de estudo das drogas proposto por Hahnemann. Observando que, conseqüentemente ao efeito primário das drogas sobre a economia humana, ocorria uma reação do organismo (efeito secundário) no sentido de neutralizar a perturbação inicial (manutenção da homeostase), Hahnemann propôs um método terapêutico que se utilizasse desta reação vital e instintiva: toda droga que causa uma perturbação no organismo sadio (doença artificial) é capaz de curar este mesmo distúrbio no organismo doente (*similia similibus curentur*), pois desperta uma reação orgânica contrária ao(s) sintoma(s) inicialmente provocado(s), anulando com isso o(s) sintoma(s) semelhante(s) da doença natural.

Na farmacologia clássica essa reação secundária do organismo, no sentido de anular o efeito primário das drogas, é denominada *efeito rebote*, sendo descrito na utilização de uma infinidade de fármacos modernos das mais diversas classes.

A utilização deste efeito rebote na terapêutica clínica é sugerida em alguns trabalhos científicos modernos e, ao final desse estudo, são propostas linhas de pesquisa com diversas drogas modernas, para comprovar, incontestemente, a universalidade do princípio terapêutico pela similitude.

Material

Para o conhecimento dos efeitos das drogas modernas no organismo humano, foram utilizados como obras de referência a *The United States Pharmacopeia Dispensing Information (USP DI, 1996)* [1] e o *American Hospital Formulary Service (AHFS, 1990)* [2]. Complementando esse estudo, foi realizado um levantamento na base de dados *Medline* (1982-1997) selecionando os trabalhos científicos que comprovassem os dados anteriormente coletados.

Método

Na obra que inaugura a homeopatia (*Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar o poder curativo das drogas, 1796*), Hahnemann discorre sobre as propriedades farmacológicas de um grande número de medicamentos utilizados na sua época, que tinham um poder secundário curativo decorrente de um efeito primário semelhante. Nesse ensaio, as drogas são analisadas segundo o efeito primário de causar alterações sintomáticas e o efeito secundário do organismo para tentar anular estes distúrbios medicamentosos, sendo esse o responsável pela reação vital curativa do tratamento homeopático.

Nos parágrafos 56 a 67 do *Organon da arte de curar* [3], Hahnemann discorre sobre o método enantiopático de tratamento citando inúmeras drogas de sua época que eram utilizadas segundo o seu efeito primário paliativo ao sintoma perturbador, demonstrando

que “após esse ligeiro alívio antipático (de curta duração) seguir-se-á, **sempre e sem exceção**, uma agravação” do sintoma paliado.

Cita inúmeros tratamentos antipáticos de sua época, realizados com o intuito de anular rapidamente os sintomas incômodos da doença, por medicamentos que apresentavam a capacidade de produzir, em seu efeito primário direto, “o contrário do sintoma mórbido que se pretende atenuar”.

Dizendo que com este tipo de terapêutica trata-se “de um **único sintoma de maneira unilateral**, portanto, de uma e pequena parte do todo, da qual não se pode, evidentemente, esperar o alívio de toda a doença”, acrescenta o fato de que após uma melhora inicial do sintoma, observa-se, frequentemente, uma agravação da doença original. Essa agravação posterior da doença é o que comumente chamamos de “**efeito rebote das drogas**” ou “**reação paradoxal do organismo**” segundo a farmacologia clássica.

Por inúmeras observações de sua experiência clínica, Hahnemann exemplifica a “agravação” ou “estado contrário” ou “recaída do sintoma inicialmente melhorado”:

“Jamais, no mundo, os sintomas importantes de uma doença persistente foram tratados com tais paliativos de ação oposta, sem que, ao fim de poucas horas, o estado contrário, a recaída, e mesmo uma evidente agravação do mal ocorresse; para uma tendência persistente à sonolência diurna, prescrevia-se café, cujo efeito primário é a excitação; quando, porém, seu efeito terminava, a sonolência diurna aumentava; para o frequente despertar noturno, dava-se ópio - sem levar em conta os demais sintomas da doença - que, em virtude de sua ação primária, produzia um sono anestesiante e entorpecedor; porém, nas noites subsequentes, a insônia se tornava ainda mais forte. Sem considerar os outros sinais mórbidos, prescrevia-se justamente o ópio, cujo efeito primário é a prisão de ventre, mas que, após breve melhora da diarreia, só servia para torná-la ainda mais grave. As dores violentas e frequentes de toda espécie que podiam ser suprimidas apenas por pouco tempo com o ópio entorpecedor, voltavam, então, agravadas, muitas vezes de modo insuportável ou sobrevinha outra afecção bem mais séria. Contra a antiga tosse noturna, o médico comum não conhece nada melhor do que o ópio, cujo efeito primário é suprimir toda irritação, que talvez ceda na primeira noite, mas que só se agrava mais nas noites subsequentes, sobrevivendo febre e suores noturnos, no caso de insistir-se em suprimí-la mediante doses cada vez maiores deste paliativo procurou-se vencer a debilidade da bexiga com sua consequente retenção de urina com a tintura de cantárida, que irrita as vias urinárias pela sua ação antipática contrária, pela qual se efetuou, certamente, a princípio, a eliminação da urina; a seguir, porém, a bexiga se tornou mais insensível e menos contrátil, prestes a ficar paralisada. Com grandes doses de medicamentos purgativos e sais laxativos, que estimulam os intestinos a constantes evacuações, tentou-se curar uma tendência crônica à constipação, mas seus efeitos secundários tornaram os intestinos ainda mais constipados. O médico comum pretende suprimir a debilidade crônica ministrando vinho, que, no entanto, somente possui ação estimulante em seu efeito primário, caindo, então, muito mais as forças do paciente durante sua ação secundária. Através de substâncias amargas e condimentos quentes, ele pretende fortalecer e aquecer o estômago cronicamente fraco e frio, mas a ação secundária destes paliativos, estimulantes apenas em seu efeito primário, serve somente para tornar o estômago ainda mais inativo. A prolongada deficiência de calor vital e a sensação de frio deveriam ceder à prescrição de banhos mornos, mas os pacientes, a seguir, se tornam mais fracos e sentem mais frio; partes do corpo muito queimadas, na

verdade, encontram alívio imediato com aplicação de água fria; porém, a dor da queimadura aumenta incredivelmente a seguir e a inflamação atinge um grau ainda mais elevado. Mediante medicamentos provocadores de espirros e que causam a secreção das mucosas, pretende-se curar a coriza crônica acompanhada de entupimento das fossas nasais, não reparando, porém, que mediante tais medicamentos antagônicos ela continua se agravando (no efeito secundário) e o nariz fica mais obstruído; por meio das forças elétricas e do galvanismo, grandes estimulantes da atividade muscular em sua ação primária, membros cronicamente fracos e quase paralisados foram rapidamente ativados; a consequência, porém (a ação secundária), foi o completo amortecimento de toda a excitabilidade muscular e total paralisia. Com sangrias, pretendeu-se remover o afluxo congestivo de sangue à cabeça e outras partes do corpo como, por exemplo, durante as palpitações, mas sempre se seguiam congestões ainda mais graves nestes órgãos, palpitações mais fortes e mais frequentes, etc: ara tratar o torpor paralisante físico e mental, a par da perda de consciência que predominam em muitos tipos de tifo, a arte medicamentosa comum não conhece nada melhor do que grandes doses de valeriana, por ser ela um dos medicamentos mais poderosos como reanimador e estimulante da faculdade motora; sua ignorância, contudo, impede de saber que esta é apenas uma ação primária e que o organismo, após a mesma, na ação secundária (antagônica), certamente cai em torpor e imobilidade ainda maiores, isto é, paralisção física e mental (mesmo morte); eles não enxergaram que foram justamente os doentes aos quais foi dada alta quantidade de valeriana, cuja ação é antipática, aqueles que mais seguramente vieram a morrer. O médico da antiga escola se vangloria de poder reduzir por diversas horas a velocidade do pulso fraco e acelerado, em pacientes caquéticos, já com a primeira dose de *Digitalis purpurea*, redutora da pulsação no seu **efeito primário**; contudo, sua velocidade logo retorna duplicada; então, repetidas e mais fortes, as doses fazem cada vez menos efeito, terminando por não mais poder diminuir a velocidade do pulso, que várias vezes se torna impossível de calcular na **ação secundária**. O sono, apetite e força diminuem, e a morte breve é inevitável, quando não sobrevém a loucura. Em uma palavra, a falsa teoria não se convence, mas a experiência nos ensina, de maneira assustadora, quantas vezes se agrava uma doença ou se produz algo ainda pior pela ação secundária de tais medicamentos antagônicos (antipáticos)". (*Organon*, § 59)

Embasado nessas observações clínicas do procedimento terapêutico paliativo, Hahnemann fundamenta o “mecanismo de ação das drogas” nos parágrafos 63 a 65 do *Organon*, através da ação primária do medicamento e da ação secundária ou reação vital do organismo:

“Toda força que atua sobre a vida, todo medicamento afeta, em maior ou menor escala, a força vital, causando certa alteração no estado de saúde do Homem por um período de tempo maior ou menor. A isto se chama **ação primária**. Embora produto da força vital e do poder medicamentoso, faz parte, **principalmente**, deste último. A esta ação, nossa força vital se esforça para opor sua própria energia. Tal ação oposta faz parte de nossa força de conservação, constituindo uma atividade automática da mesma, chamada **ação secundária ou reação**”. (*Organon*, § 63)

“Durante a ação primária dos agentes mórbidos artificiais (medicamentos) sobre nosso organismo sadio, nossa força vital (como se conclui dos exemplos seguintes), parece conduzir-se de maneira meramente suscetível (receptiva, por assim dizer, passiva) e então, como que obrigada, parece permitir às sensações do poder artificial exterior que atue sobre ela e que modifique seu estado de saúde; mas, então, é como se recobrasse o ânimo e ante este efeito (**ação primária**) recebido: a) parece produzir um estado exatamente oposto (**ação secundária, reação**), **no caso de tal estado existir**, no mesmo grau em que o efeito (**ação primária**) do agente morbífico artificial ou potência medicamentosa atuou sobre ela

Publicações Científicas

e proporcional à sua energia - ou, b) se não houver na natureza um estado que seja exatamente o oposto da ação primária, ela parece esforçar-se em fazer valer seu poder superior, extinguindo a alteração nela causada pelo agente exterior (através do medicamento), restabelecendo seu estado normal (**ação secundária, ação curativa**)". (*Organon*, § 64)

Reproduzindo esse estudo das drogas para os dias de hoje, analisou-se os diversos fármacos quanto aos seus efeitos primários e secundários no organismo humano, realizando um estudo minucioso das drogas quanto às indicações, mecanismo de ação, duração de ação, eventos adversos e informações sobre doses utilizadas na *USP DI* [1] e no *AHFS* [2]. Após identificar-se o efeito secundário (efeito rebote) numa série de substâncias descritas nesses compêndios farmacológicos, fundamentaram-se esses relatos num grande número de ensaios clínicos e pesquisas científicas sobre o assunto.

Essa pesquisa complementar foi realizada através do banco de dados *Medline* no período de 1983 a 1998, utilizando-se as palavras-chave “feedback”, “self recovery”, “paradoxal reaction” e “rebound effect”. Buscaram-se também dados relativos a tratamentos que utilizaram o efeito rebote como resposta curativa, empregando drogas modernas.

Resultados

Para a homeopatia, a verdadeira terapêutica baseia-se na administração de um estímulo medicamentoso (doença artificial) semelhante à doença natural que se deseja combater, promovendo uma reação do organismo em direção ao equilíbrio do meio interno (homeostase). Nisso fundamenta-se o princípio da similitude.

Teoricamente, toda droga deveria ser capaz de produzir no indivíduo sadio os mesmos sintomas que pudesse curar no indivíduo doente, sendo esses sintomas considerados como efeito primário da substância medicinal. O processo em direção à cura dos sintomas ocorre através do efeito secundário do organismo (reação homeostática), que restabelece a saúde orgânica neutralizando os sintomas da enfermidade natural.

Nesse trabalho, demonstrou-se que a ação secundária (reação vital) do organismo foi observada após a descontinuação dos tratamentos enantiopáticos ou paliativos de uma grande variedade de fármacos modernos, confirmando as observações de Hahnemann.

Seguindo o raciocínio do fundador da homeopatia, quando critica o método terapêutico de sua época (*contraria contrariis curentur*) nos parágrafos 52 a 67 do *Organon*, constatou-se nesse estudo que após a suspensão das drogas enantiopáticas modernas, utilizadas para eliminar sintomas incomodativos segundo o princípio dos contrários, esses sintomas que foram suprimidos inicialmente retornam em intensidade maior do que a inicial, comprovando a reação secundária do organismo em direção à manutenção do meio interno.

Dentro da farmacologia clássica, esse efeito secundário ou reação vital homeopática é definido como efeito rebote ou reação paradoxal do organismo, retornando sempre em

intensidade maior do que o distúrbio inicial que se desejou combater, contrariando qualquer comparação a uma evolução natural da doença após a suspensão do fármaco.

Enfatizando estar no “**emprego homeopático dos medicamentos** o verdadeiro e sólido método de cura”, Hahnemann ressalta no parágrafo 61 do *Organon* a importância da observação e da reflexão nos “**resultados do emprego de medicamentos antagônicos**”, para que se possa comprovar o princípio da similitude. Seguindo esta proposta, os resultados do emprego de medicamentos antagônicos modernos foram analisados com o intuito de fundamentar a universalidade do princípio da similitude.

A seguir, serão listadas algumas drogas que evidenciam o efeito secundário do organismo (efeito rebote), referendando o estudo completo de centenas de fármacos à obra *Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica* [4].

I. Constatação da ação secundária do organismo (efeito rebote)

1) Drogas antiarrítmicas

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Indicações terapêuticas: Arritmias ventriculares.

Efeito rebote: Batimentos cardíacos rápidos ou irregulares. A suspensão brusca de um beta-bloqueador pode causar taquicardia ventricular (*USP DI, 1996, p. 579*).

Outras referências: [5], [6], [7], [8], [9], [10].

2) Drogas antianginosas

Nitratos - Nitroglicerina

Indicações terapêuticas: Angina de peito clássica.

Efeito rebote: Pacientes que utilizam a *nitroglicerina* por longo tempo reportaram ataques de angina mais frequentes do que os usuais, após a suspensão da droga (*AHFS, 1990, p. 959*).

Outras referências: [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18].

3) Drogas anti-hipertensivas

Agonistas alfa2-adrenérgicos centrais

Indicações terapêuticas: Hipertensão arterial.

Efeito rebote: Hipertensão arterial (com a *clonidina*, a hipertensão rebote costuma ocorrer após a suspensão brusca da medicação, sendo sintomática em 5 a 20% dos pacientes). Hiperatividade simpática, com hipertensão rebote, pode ocorrer no período de 2 a 7 dias após a suspensão abrupta da *guanfacina*, com risco maior na vigência do uso de doses maiores que 4mg por dia (*USP DI, 1996, p. 885, 1567, 1576*). A suspensão brusca da *clonidina* oral resulta num rápido (8-24 horas após) incremento da pressão arterial sistólica e diastólica, não estando bem determinado o seu mecanismo. Com o uso da *clonidina* transdérmica surgiu uma severa hipertensão de rebote 36-72 horas após a suspensão do tratamento. Quando se suspende o tratamento no pré-operatório, a hipertensão de rebote

ocorre durante ou após a cirurgia. Com o *guanabanzo*, em 33% dos pacientes ocorre um rápido e importante acréscimo na pressão arterial sistólica e diastólica após a suspensão da medicação, permanecendo por muitos dias (AHFS, 1990, p. 912, 913, 921, 940).

Outras referências: [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26].

4) Drogas para hipertensão intracraniana

Manitol (diurético osmótico)

Indicações terapêuticas: Alívio sintomático do edema; tratamento da hipertensão intracraniana (edema cerebral).

Efeito rebote: Retenção urinária, congestão pulmonar, edema de membros inferiores (USP DI, 1996, p. 1957; AHFS, 1990, p. 1477). Um aumento rebote na pressão intracraniana pode ocorrer aproximadamente 12 horas após essa diurese osmótica reduzir o edema cerebral e a pressão intracraniana (AHFS, 1990, p. 1476).

Outras referências: [27], [28], [29], [30].

5) Drogas hipertensivas

Dextran

Indicações terapêuticas: Tratamento do choque hipovolêmico.

Efeito rebote: Devido à possibilidade de ocorrer importante reação secundária logo após a administração da droga, os pacientes devem ser observados atentamente durante os primeiros cinco minutos, com o intuito de se detectar severa hipotensão de rebote (AHFS, 1990, p. 1420).

Dopamina (estimulante cardíaco, vasopressor)

Indicações terapêuticas: Hipotensão aguda.

Efeito rebote: Hipotensão arterial (em casos severos devemos administrar drogas com propriedades vasoconstritoras semelhantes à norepinefrina) (USP DI, 1996, 1994, p. 1234; AHFS, 1990, p. 620).

6) Drogas antihipercolesterolêmicas

Clofibrato

Indicações terapêuticas: Tratamento da hiperlipoproteinemia.

Efeito rebote: Incremento substancial na concentração de triglicérides (LDL) (AHFS, 1990, p. 889).

Outra referência: [31].

Inibidores da HMG-CoA redutase

Indicações terapêuticas: Tratamento da hiperlipoproteinemia.

Efeito rebote: Incremento substancial na concentração de triglicérides (LDL) (AHFS, 1990, p. 903).

Outra referência: [32].

7) Drogas ansiolíticas

Benzodiazepinas

Indicações terapêuticas: Ansiedade (Agorafobia, Síndrome do Pânico, etc.).

Efeito rebote: Excitação, nervosismo e irritabilidade não habituais ocorrem como reação paradoxal (surtem, normalmente, em 2 ou 3 dias com benzodiazepinas de meia-vida intermediária ou curta, e entre 10 ou 20 dias com benzodiazepinas de meia-vida longa) (*USP DI, 1996, p. 542, 814*). Nervosismo, agitação e irritabilidade costumam ocorrer com a suspensão brusca da medicação (*AHFS, 1990, p. 1129*).

Outras referências: [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44].

8) Drogas estimulantes do SNC

Anfetaminas

Indicações terapêuticas: Síndrome do déficit de atenção, narcolepsia, supressão do apetite.

Efeito rebote: Depois dos efeitos estimulantes (aumento da atividade motora e do estado de alerta, diminuição da sonolência e da sensação de fadiga), podem ocorrer cansaço e debilidade não habitual; sonolência, tremor, depressão mental (*USP DI, 1996, p. 93; AHFS, 1990, p. 1219, 1227*).

Outras referências: [45], [46], [47], [48], [49].

9) Drogas antidepressivas

Antidepressivos tricíclicos

Indicações terapêuticas: Depressão mental, mania, pânico.

Efeito rebote: Ansiedade, sonolência, cansaço e debilidade severa não habitual (*USP DI, 1996, p. 268*). Exacerbação da depressão, hipomania, pânico e ansiedade (*AHFS, 1990, p. 1157*).

Outras referências: [50], [51], [52], [53], [54], [55].

10) Drogas anticonvulsivantes

Anticonvulsivantes do grupo hidantoína

Indicações terapêuticas: Crises convulsivas, coreoatetose paroxística, transtornos de conduta (excitação, ansiedade, irritabilidade e insônia).

Efeito rebote: Aumento na frequência das crises convulsivas. Inquietude e agitação; movimentos incontrolados espasmódicos ou de torsão das mãos, braços e pernas; movimentos incontrolados dos lábios, língua e bochechas (movimentos coreoatetóides transitórios não relacionados com intoxicação por *hidantoína*; o efeito dura, geralmente, entre 24 a 48 horas após suspender a *fenitoína* e pode cessar espontaneamente). Mudanças no comportamento e no estado mental; excitação, nervosismo e irritabilidade não habitual (*USP DI, 1996, p. 249*).

Outras referências: [56], [57].

Barbitúricos

Indicações terapêuticas: Crises convulsivas.

Efeito rebote: Crises convulsivas (podem ocorrer 16 horas após a interrupção do tratamento e durar até 5 dias, diminuindo, gradualmente, no período de 15 dias) (*USP DI, 1996, p. 511; AHFS, 1990, p. 1125*).

11) Drogas antipsicóticas

Fenotiazinas

Indicações terapêuticas: Tratamento dos distúrbios psicóticos (esquizofrenia).

Efeito rebote: Exacerbação dos sintomas psicóticos e catatônicos logo após a descontinuidade do tratamento (*USP DI, 1996, p. 2362; AHFS, 1990, p. 1185*).

Outras referências: [58], [59], [60].

Haloperidol

Indicações terapêuticas: Tratamento dos distúrbios psicóticos (esquizofrenia).

Efeito rebote: Exacerbação dos sintomas psicóticos (incluindo alucinações e catatonia) logo após a descontinuidade do tratamento (*USP DI, 1996, 1593; AHFS, 1990, p. 1205*).

Outras referências: [61], [62].

12) Drogas antidiscinéticas

Antidiscinéticos

Indicações terapêuticas: Doença de Parkinson; reações extrapiramidais induzidas por drogas.

Efeito rebote: Piora dos sintomas extrapiramidais com a suspensão brusca dos antidiscinéticos (ansiedade; dificuldade para falar ou engolir; perda do controle do equilíbrio; cara de máscara ou fácies miopática; espasmos musculares na cara, no pescoço e nas costas; inquietude ou desejo de permanecer em movimento; marcha arrastando os pés; rigidez de braços e pernas; tremor ou agitação de mãos e dedos; movimentos de torção do corpo) (*USP DI, 1996, p. 295; AHFS, 1990, p. 580*).

Outras referências: [63], [64], [65].

13) Drogas relaxantes musculares

Relaxantes da musculatura esquelética

Indicações terapêuticas: Tratamento da espasticidade do músculo esquelético.

Efeito rebote: Com a suspensão abrupta do *baclofeno* observa-se rigidez muscular inexplicável (aumento da espasticidade) e excitação não habitual (*USP DI, 1996, p. 509*). Exacerbação aguda da espasticidade ocorre frequentemente com a suspensão brusca da medicação (*AHFS, 1990, p. 690*).

Relaxantes da musculatura lisa

Indicações terapêuticas: Tratamento da espasticidade do músculo liso.

Efeito rebote: Espasticidade rebote.

Referências: [66], [67], [68], [69], [70], [71].

14) Drogas analgésicas

Analgésicos opiáceos

Indicações terapêuticas: Tratamento da dor; coadjuvante da anestesia.

Efeito rebote: Dores generalizadas. Com o excesso de dose, juntamente com a diminuição da dor, observa-se sonolência severa, perda da consciência, pele fria, hipotensão arterial, pupilas puntiformes, batimentos cardíacos lentos e respiração lenta ou dificultosa; ao suspender ou antidotar a medicação com *naloxona* observa-se uma reação paradoxal rápida (24 a 72 horas) e prolongada (5-14 dias) composta por aumento da dor, insônia, nervosismo e inquietude severos, febre, hipertensão arterial, pupilas grandes, taquicardia e hiperpnéia (*USP DI, 1996, p. 2216; AHFS, 1990, p. 1069*). Após a descontinuação da *fentanila*,

utilizada como analgésico, observam-se dores generalizadas pelo corpo (*USP DI, 1996, p. 1452*).

Outras referências: [72], [73], [74], [75].

Ergotamina (Ergot)/ Dihidroergotamina (derivados do Ergot)

Indicações terapêuticas: Tratamento da dor de cabeça de origem vascular (enxaqueca).

Efeito rebote: Segundo a *National Headache Foundation* [76], o uso constante de medicamentos que contenham *tartarato de ergotamina* faz com que as crises de enxaqueca tornem-se mais frequentes, devido ao efeito rebote. Com a descontinuidade do tratamento com *ergotamina*, pode surgir dor de cabeça rebote, que é um pouco diferente da cefaléia original (*AHFS, 1990, p. 662*). Dor de cabeça, náuseas e vômitos podem ocorrer com doses usuais (severa dor de cabeça “rebote” surge com a descontinuidade do uso crônico de derivados do *ergot*, sendo muito severa nas primeiras 24-48 horas e permanecendo até 72 horas após a última dose) (*USP DI, 1996, p. 2968; AHFS, 1990, p. 658*).

Outra referência: [77].

15) Drogas antiinflamatórias

Corticosteróides

Indicações terapêuticas: Tratamento dos processos inflamatórios.

Efeito rebote: Inflamação rebote após a suspensão do tratamento.

Referências: [78], [79].

Salicilatos

Indicações terapêuticas: Tratamento da inflamação (febre).

Efeito rebote: Febre inexplicável, podendo ser muito elevada (*USP DI, 1996, p. 2589*). Hipertermia, algumas vezes com temperatura retal atingindo 40 a 42,2°C (*AHFS, 1990, p. 992*). Aumento rebote da inflamação, após a suspensão da droga.

Outras referências: [80], [81].

16) Drogas anticoagulantes

Heparina

Indicações terapêuticas: Tratamento e profilaxia da trombose e do tromboembolismo.

Efeito rebote: Com o uso continuado, podem ocorrer complicações trombóticas, decorrentes do desenvolvimento de anticorpos antiplaquetários dependentes de *heparina*, que aumenta a agregação plaquetária causando infarto de órgãos. Estes novos trombos são compostos, fundamentalmente, por fibrina e plaquetas. Esta forma severa de trombocitopenia independe da origem, da dose ou da via de administração da *heparina* (*USP DI, 1996, p. 1597*). Tromboses localizadas ou disseminadas: a formação de novos trombos relaciona-se à indução de trombocitopenia pela *heparina*, conseqüente à reação paradoxal decorrente da agregação plaquetária irreversível (*white clot syndrome*) induzida pela droga (*AHFS, 1990, p. 728*).

Outra referência: [82].

Protamina (anti-heparínico)

Indicações terapêuticas: Tratamento da toxicidade (overdose) por *heparina*.

Efeito rebote: Hemorragias (rebote da atividade heparínica) (*USP DI, 1996, p. 2504*). Rebote heparínico com anticoagulação e hemorragias tem sido relatado, ocasionalmente, várias horas (8 a 9 h) após a correta neutralização da *heparina* pelo *sulfato de protamina* (*AHFS, 1990, p. 732*).

Outras referências: [83], [84].

17) Drogas antihistamínicas

Antihistamínicos

Indicações terapêuticas: Neutralizam as respostas mediadas pela histamina em rinites, conjuntivites, pruridos, urticária, angioedema, vertigem, sedação, insônia, anorexia, etc.

Efeito rebote: Surgem sintomas de rebote, que são ações da histamina, como sufocação e rubor facial, falta de ar, aumento das secreções glandulares, reações alérgicas, formação de edemas, vertigem, hipotensão, excitação e nervosismo não habituais; insônia, perda do apetite, etc. (*USP DI, 1996, p. 323, 1609; AHFS, 1990, p. 2*).

Outra referência: [85].

18) Drogas diuréticas

Diuréticos

Indicações terapêuticas: Promove a diurese com a excreção do sódio e do potássio [menor nos poupadores de potássio (*triantereno*)].

Efeito rebote: Retenção rebote de sódio e potássio.

Referências: [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93].

19) Drogas antidispépticas

Antagonistas do receptor histamínico H₂

Indicações terapêuticas: Tratamento da úlcera gástrica e duodenal.

Efeito rebote: Perfurações de úlceras pépticas crônicas foram relatadas durante o tratamento com *cimetidina*. Um mês após a suspensão do tratamento, observou-se recorrência de úlceras em 41% dos pacientes, podendo ocorrer em até uma semana após a suspensão do mesmo (*AHFS, 1990, p. 1667, 1668*).

Outras referências: [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100].

Antiácidos

Indicações terapêuticas: Tratamento da hiperacidez, da gastrite e da úlcera péptica.

Efeito rebote: Acidez rebote.

Referências: [101], [102], [103], [104].

20) Drogas para asma brônquica

Broncodilatadores adrenérgicos

Indicações terapêuticas: Broncoespasmos da asma brônquica e da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Efeito rebote: Severa dificuldade para respirar, aumento das sibilâncias; tosse ou outra irritação brônquica (*USP DI, 1996, p. 621*). Broncoespasmos paradoxais são observados com o uso do *salmeterol* (broncodilatador de longa duração). Fatalidades têm sido relatadas com o uso excessivo de broncodilatadores simpaticomiméticos. A causa da morte é desconhecida; entretanto, suspeita-se que paradas cardíacas ocorram imediatamente após

crises severas de asma aguda com subsequente hipóxia (*USP DI, 1996, p. 2614*). Dificuldade para respirar; broncoespasmos, algumas vezes de intensidade severa e não responsivos a qualquer terapêutica broncodilatadora (*AHFS, 1990, p. 613, 616, 623, 627, 630*).

Outras referências: [105], [106], [107], [108], [109], [110].

Corticosteróides - via inalatória

Indicações terapêuticas: Tratamento da asma brônquica e da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Efeito rebote: Dificuldade para respirar, falta de ar, opressão no peito e sibilâncias; bronquites, broncoespasmos (*USP DI, 1994, p. 908*). Asma brônquica (*AHFS, 1990, p. 1546, 1549, 1730, 1731*).

Outra referência: [111].

21) Drogas descongestionantes nasais

Oximetazolina - via nasal

Indicações terapêuticas: Congestão nasal (associada à rinite crônica).

Efeito rebote: Irritação da mucosa nasal e espirros. Congestão rebote caracterizada por vermelhidão crônica, inchaço e rinite, ocasionada pelo uso prolongado e/ou doses excessivas da droga (*USP DI, 1996, p. 2260; AHFS, 1990, p. 1595*).

Outras referências: [112], [113], [114], [115].

22) Drogas antiglaucomatosas

Antiglaucomatosos colinérgicos (anticolinesterásicos)

Indicações terapêuticas: Tratamento do glaucoma (hipertensão intraocular).

Efeito rebote: Após o uso de *demecario, ecotiopato ou fluostigmina* pode-se produzir um aumento paradoxal da pressão intra-ocular; visão borrada ou mudanças na acomodação visual; dor ocular; irritação ocular; dor de cabeça (*USP DI, 1996, p. 313; AHFS, 1990, p. 1570*).

Outra referência: [116].

23) Drogas da lactação

Agonistas da dopamina

Indicações terapêuticas: Tratamento da amenorréia e da galactorréia; prevenção da lactação fisiológica no pós-parto em situações de feto morto ou aborto.

Efeito rebote: Após a suspensão do medicamento, geralmente aparece amenorréia rebote em 4 a 24 semanas, e galactorréia rebote em 2 a 4 semanas:ode ocorrer lactação rebote após o uso da *bromocriptina* para suprimir a lactação pós-parto (*USP DI, 1996, p. 617; AHFS, 1990, p. 2152*).

Outras referências: [117], [118], [119].

Outros exemplos de drogas em que o efeito rebote é descrito: Nifedipina, Hidralazina, Inibidores da ACE, Inibidores da MAO, Nitroprussiato de Sódio, PGA1, Óxido nítrico, Glicerol, Indometacina, Sulmazol, Colestiramina, Lifibrol, Buspirona, Midazolam, Prometazina, Trazodone, Zopiclone, Dronabinol, Cafeína, Cocaína, Metilfenidato, Fluoxetina, Moclobemida, Anticonvulsivantes do grupo diona, Carbamazepina, Clozapina,

Pimozide, Bromocriptina, Carbodopa e Levodopa, Flunarizina, Metisergide, Alfentanil, Halotano, Ibuprofeno, Indometacina, Anticorpos monoclonais, Bezafibrato, Inibidores trombínicos, Epoprostenol, Warfarin, Cromakalin, Misoprostol, Mezalazina, Olsalazina, Epinefrina, Ipatropio, Xylometazolina, Mathazolamida, Calcipotrieno, Minoxidil, Ritodrin, Lisuride, S-calcitonina, Alpha-interferon, etc.

II. Constatação do efeito rebote curativo nas drogas modernas

Para confirmar a utilização dos fármacos convencionais segundo o princípio terapêutico da similitude, buscou-se a constatação da cura dos sintomas pela reação secundária do organismo ou efeito rebote. Infelizmente, encontrou-se apenas um trabalho científico realizado com este intuito específico, apesar de outros sugerirem a aplicabilidade desse método a outras drogas.

No experimento citado, utilizou-se do efeito rebote (efeito secundário) para induzir a ovulação em mulheres que apresentavam esterilidade funcional, através da administração de um anticoncepcional bifásico, droga que apresenta como efeito primário a propriedade de induzir esterilidade funcional em mulheres sadias. Assim sendo, uma droga capaz de produzir determinado sintoma em indivíduos sadios curou esse mesmo sintoma quando administrada a indivíduos doentes: *similia similibus curentur*.

Drogas contraceptivas

Anteovin

Indicações terapêuticas: Contraceptivo bifásico oral (evitar a ovulação e a gravidez).

Efeito rebote: Provoca a ovulação (gravidez) após a suspensão do fármaco. Tentou-se uma indução da ovulação com a administração temporária do *anteovin* (contraceptivo bifásico oral), utilizando-se do efeito rebote que se segue à descontinuação do tratamento, em 34 mulheres com ciclos anovulatórios que padeciam de uma esterilidade funcional. A ovulação pôde ser induzida em nove casos e, no meio das mulheres cujos ciclos tornaram-se bifásicos, três engravidaram, com duas destas desenvolvendo bebês saudáveis antes do término do estudo. Os resultados provam que o efeito rebote pode ser esperado igualmente após o uso do *anteovin* como um aspecto satisfatório para a fertilidade futura em mulheres que abandonam a cartela de contracepção. [120]

Semelhante a este experimento com o *anteovin*, anticoncepcional bifásico composto por uma combinação progestágeno-estrógeno, Kovács cita outros trabalhos que se utilizaram do efeito rebote dos anticoncepcionais *enoved*, *lyndiol*, *anovlar* e *infecundin* para promover a ovulação em mulheres que apresentavam esterilidade funcional.

Referências: [121], [122], [123], [124], [125], [126].

Discussão

Com os dados citados, fica evidenciado em um grande número de fármacos modernos o *mecanismo de ação dos medicamentos homeopáticos*, fundamentado por Hahnemann nos

parágrafos 63 a 65 do *Organon* pela *ação primária das drogas* e a consequente *ação secundária do organismo*.

O efeito curativo homeopático (*similia similibus curentur*) também foi demonstrado no tratamento de mulheres com esterilidade funcional, utilizando-se uma droga que causa esterilidade funcional em mulheres sadias.

Apesar da constatação de que o efeito rebote de alguns fármacos estaria relacionado com a “*up regulation*” do número de receptores ou com a meia-vida do fármaco, essas observações evidenciam um mecanismo intermediário do fenômeno em si. Na grande maioria dos experimentos analisados a explicação fisiológica para o fenômeno é uma incógnita, apesar da evidente constatação do mesmo.

Segundo a metodologia científica, a observação experimental e repetida de um mesmo fenômeno constitui prova suficiente para que o mesmo seja aceito, premissa defendida por Hahnemann nos primeiros trinta parágrafos do *Organon*.

Como foi dito anteriormente, pode-se buscar uma justificativa fisiológica para o efeito rebote e o princípio da similitude homeopática através do complexo mecanismo de controle interno do organismo, citado inicialmente por Claude Bernard (1859) como uma constância do meio interno (*fixité du milieu intérieur*) e descrito mais tarde por Cannon (1929) através do termo grego *homeostase* (*homeos = parecido, semelhante; stase = estado, condição*). Atualmente, os estudos da fisiologia integrativa sobre o sistema regulador psico-neuro-imuno-endócrino-metabólico (reações ao estresse, por exemplo) fornecem subsídios para entender a hierarquia, a organização e a comunicação entre sistemas homeostáticos situados em níveis diversos. Esse mecanismo complexo de manutenção do equilíbrio interno relaciona-se ao *modus operandi* da força vital hahnemanniana (*vis medicatrix naturae*).

Dessa forma, a utilização do efeito rebote (efeito secundário ou reação vital) como técnica terapêutica compreende uma forma de estimular os mecanismos internos de cura, despertando uma reação homeostática inteligente em sistemas complexos. Entenda-se que o intuito máximo da terapêutica homeopática é promover uma reação do organismo contra o desequilíbrio que o afeta, utilizando-se do medicamento homeopático para orientar a maneira correta como esta reação vital em direção à cura deve ocorrer, evitando-se respostas automáticas e instintivas do organismo, as quais, sem um direcionamento inteligente, podem tornar-se prejudiciais ao sistema orgânico.

Quanto ao questionamento sobre as doses administradas para despertar o efeito rebote, na maioria dos trabalhos publicados são utilizadas doses terapêuticas por um período prolongado, apesar de existirem estudos feitos com dose única nas referências citadas. Outro aspecto importante é a necessidade da suspensão abrupta da “perturbação” (alteração fisiológica causada pelo fármaco) incorporada ao metabolismo, para que o efeito rebote possa se manifestar. No caso da descontinuação gradativa da droga, o efeito rebote é minimizado. No exemplo em que os anticoncepcionais promovem a ovulação em mulheres estéreis após a suspensão, relata-se o uso de doses terapêuticas de *enoved*, *lyndiol*, *anovlar*

e *infecundin* por muitos anos; no caso do *anteovin*, utilizou-se o fármaco por períodos curtos (somente três meses).

Dentro do pressuposto de que o organismo responde ao desequilíbrio induzido artificialmente pelo fármaco através de uma resposta homeostática contrária, no intuito de neutralizá-la, pode-se entender que esse efeito rebote poderá ocorrer com o uso de doses infinitesimais da substância, desde que a “informação” seja incorporada ao metabolismo do indivíduo suscetível. Pelo contrário, no caso de doses fortes (intoxicação), a suscetibilidade é sobrepujada, fazendo com que todos os experimentadores percebam e reajam ao estímulo.

Em relação à validade do uso de doses ponderais nos estudos citados nesse trabalho, lembremos que Hahnemann fez uso das mesmas na primeira fase da homeopatia, tanto nos tratamentos como nas experimentações patogenéticas, desde que o princípio da similitude fosse observado, considerando-as dentro dos fundamentos homeopáticos. A diluição e posterior dinamização surgiram com o intuito de reduzir as agravações das doses ponderais, despertarem os poderes das substâncias que permaneciam ocultos no estado bruto e evitar que os efeitos secundários (efeito rebote) surjam misturados aos efeitos primários da experimentação (*Organon*, parágrafo 66).

Hahnemann também cita a utilização de doses ponderais (*Organon*, parágrafo 128) nas experimentações patogenéticas das substâncias, dizendo que com o seu uso estaremos perdendo “toda a riqueza de seus poderes”, que permanecem ocultos no estado bruto e são despertados através do processo de dinamização.

Vale ressaltar que grande parte dos sintomas agregados às Matérias Médicas Homeopáticas tem origem no relato de intoxicações e eventos adversos de tratamentos convencionais, sendo utilizados constantemente na clínica homeopática sem diferenciação com os resultantes das experimentações de doses dinamizadas das substâncias em indivíduos sadios. O parágrafo 112 do *Organon* corrobora o relatado anteriormente, no qual Hahnemann compara o efeito rebote da farmacologia moderna ao efeito secundário ou reação vital:

“Nas descrições mais antigas dos efeitos muitas vezes perigosos dos medicamentos ingeridos em doses excessivas, notam-se também certos estados que surgem não no início, mas no fim desses tristes acontecimentos, que eram de natureza exatamente oposta aos que haviam surgido inicialmente. São estes sintomas opostos da **ação primária** (§ 63) ou ação própria dos medicamentos sobre a força vital, a reação do princípio vital do organismo, portanto, **ação secundária** (§§ 62-67), da qual, contudo, raramente ou quase nunca resta o menor vestígio em experiências feitas com doses moderadas em organismos sadios; quando, porém, as doses são pequenas, nunca resta absolutamente nada”. (*Organon*, § 112)

Ainda quanto ao tema das doses, Hahnemann utiliza doses repetidas (uso crônico) tanto no tratamento das doenças como nas experimentações, desde que os efeitos com dose única sejam fracos e não consigam alterar o estado de saúde de indivíduos pouco sensíveis (*Organon*, parágrafos 129-132). De uma forma ou de outra, produzirá os efeitos primários desejados, que despertarão a reação vital ou o efeito secundário (efeito rebote) no indivíduo doente e suscetível.

Publicações Científicas

Em relação à experimentação em indivíduos doentes, vale ressaltar que foram realizadas experimentações em indivíduos sadios com alguns fármacos modernos, observando-se o surgimento do efeito rebote semelhantemente à utilização do mesmo fármaco em indivíduos doentes. Isso foi possível em vista das doses ponderais utilizadas.

Apesar da imperiosidade da experimentação em indivíduos sadios para verificarmos os sintomas despertados pelas substâncias de uma forma precisa e particular, o próprio Hahnemann experimentou grande parte dos medicamentos contidos nas *Doenças Crônicas* em pacientes crônicos sob tratamento, como nos relata Richard Hugues na “Nota preliminar à Secção de Matéria Médica” na tradução da referida obra.

Repetindo a prática utilizada por Hahnemann, podemos experimentar substâncias em indivíduos doentes, desde que separemos os sintomas preexistentes do indivíduo dos que venham a surgir após a ingesta ou suspensão do medicamento.

Conclusão

Com esse trabalho, propôs-se evidenciar a veracidade das observações experimentais homeopáticas segundo o modelo farmacológico moderno.

No trabalho original [4], foram encontradas centenas de referências da reação vital ou efeito rebote do organismo após a administração, em indivíduos doentes, de doses ponderais de fármacos modernos de todas as classes.

Ao serem observados os efeitos dos fármacos modernos no organismo humano, identificou-se um grande número de reações que poderiam ser utilizadas segundo o modelo terapêutico homeopático, conforme o exemplo do anticoncepcional anteriormente exposto.

Seria o caso do emprego de drogas imunossupressoras, em doses infinitesimais, como a *thiomorfolina quinazolin*, que após causar uma imunossupressão inicial de 30-40%, despertou, no período de quatro semanas após a suspensão da droga, uma imunoestimulação rebote 125% maior do que os valores basais [127].

Ou então poderia ser testada a utilização de agentes hipertensivos como o *dextran*, a *dopamina* ou o *metaraminol*, também em doses infinitesimais, em pacientes hipertensos, esperando-se uma reação hipotensora rebote. Outra proposta seria a utilização de agentes hipotensores (*beta-bloqueadores*, *agonistas alfa-2 centrais*, *nitratos*, etc.) em pacientes apresentando choque hipovolêmico, com o intuito de despertar uma hipertensão rebote.

Sem que o nome da homeopatia seja citado, poder-se-ia estudá-la em qualquer departamento clínico ou farmacológico dos grandes centros de pesquisa, testando-se drogas que apresentem um efeito agonista ao sintoma a ser tratado, segundo o seguinte modelo: “*Efeito rebote - comprovação clínica e utilização terapêutica*”. Com essa proposta,

estamos pleiteando junto às Faculdades de Medicina uma oportunidade para desenvolver um trabalho de pós-graduação realizando ensaios clínicos experimentais com a perspectiva de fundamentar o princípio da similitude nos fármacos modernos.

Referências

1. The United States Pharmacopeia Dispensing Information. Easton: The United States Pharmacopeial Convention, 1996.
2. American Hospital Formulary Service. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1990.
3. Hahnemann S. Organon da arte de curar. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.
4. Teixeira, MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998.
5. Kantelip J.P, Trolese JF, Cromarias PG, Duchene-Marullaz P. Effect on heart rate over 24 hours of pindolol administered for 14 days. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984; 27(5): 535-538.
6. Brodde OE, Wang XL, O'hara N, Daul A, Schiess W. Effect of propranolol, alprenolol, pindolol, and bopindolol on beta2-adrenoceptor density in human lymphocytes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986; 8 Suppl 6: 70-73.
7. Lee SS, Braillon A, Girod C, Geoffroy P, Lebrec D. Haemodynamic rebound phenomena after abrupt cessation of propranolol therapy in portal hypertensive rats. *J Hepatol.* 1986; 3(1). 38-41.
8. Moore LR, Corbo M, Chien YW. Development of the rabbit model for studying the effects of propranolol on cardiac contractility: relationship of intravenous pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1988; 10(3): 157-163.
9. Greenspan AM, Spielman SR, Horowitz LN, Laddu A, Senior S. The electrophysiologic properties of esmolol, a short acting beta-blocker. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988; 26(4): 209-216.
10. Ebii K, Fukunaga R, Taniguchi T, Fujiwara M, Nakayama S, Saitoh Y, Kimura Y. Effects of chronic administration of carteolol on beta-adrenoceptors in spontaneously hypertensive rat heart. *Jpn J Pharmacol.* 1991; 56(4): 505-512.
11. Rehnqvist N. Tolerance development during transdermal administration of nitroglycerin in angina pectoris. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1986; Suppl 6: 113-115.
12. Rehnqvist N, Olsson G, Engvall J, Rosenqvist U, Nyberg G, Aberg A, et al. Abrupt withdrawal of isosorbide-5-mononitrate in Durules (Imdur) after long-term treatment in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 1988; 9(12): 1339-1347.
13. Thadani U. Role of nitrates in angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1992; 70(8): 43B-53B.
14. Thadani U, De Vane PJ. Efficacy of isosorbide mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1992; 70(17): 67G-71G.
15. Frishman WH. Tolerance, rebound, and time-zero effect of nitrate therapy. *Am J Cardiol.* 1992; 70(17): 43G-47G.

16. Ferratini M. Risk of rebound phenomenon during nitrate withdrawal. *Int J Cardiol.* 1994; 45(2): 89-96.
17. Held P, Olsson G. Título: The rationale for nitrates in angina pectoris. *Can J Cardiol.* 1995; 11 Suppl B: 11B-13B.
18. Martsevich SY, Koutishenko N, Metelitsa VI. Abrupt cessation of short-term continuous treatment with isosorbide dinitrate may cause a rebound increase in silent myocardial ischaemia in patients with stable angina pectoris. *Heart.* 1996; 75(5): 447-450.
19. Gan EK, Abdul Sattar MZ. Effect of acute and subacute treatment of clonidine on blood pH, PCO₂ and PO₂ in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1982; 9(6): 675-677.
20. Taira CA, Celuch SM, Enero MA. Effects of acute and short-term treatment with antihypertensive drugs in sinoaortic denervated rats. *Gen Pharmacol.* 1983; 14(6): 657-661.
21. Jain AK, Hiremath A, Michael R, Ryan JR, McMahon FG. Clonidine and guanfacine in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1985; 37(3): 271-276.
22. Reid JL. Central alpha 2 receptors and the regulation of blood pressure in humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985; Suppl 8: 45-50.
23. Campbell BC, Reid JL. Regimen for the control of blood pressure and symptoms during clonidine withdrawal. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1985; 5(4): 215-222.
24. Klein C, Morton N, Kelley S, Metz S. Transdermal clonidine therapy in elderly mild hypertensives: effects on blood pressure, plasma norepinephrine and fasting plasma glucose. *J Hypertens Suppl.* 1985; 3(4): S81-84.
25. Leckman JF, Ort S, Caruso KA, Anderson GM, Riddle MA, Cohen DJ. Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine. Behavioral, cardiovascular, and neurochemical effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1986; 43(12): 1168-1176.
26. Jarrott B, Lewis SJ, Doyle AE, Louis WJ. Effects of continuous infusions (10 days) and cessation of infusions of clonidine and rilmenidine (S 3341) on cardiovascular and behavioral parameters of spontaneously hypertensive rats. *Am J Cardiol.* 1988; 61(7): 39D-44D.
27. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg.* 1983; 59(5): 822-828.
28. Domaingue CM, Nye DH. Hypotensive effect of mannitol administered rapidly. *Anaesth Intensive Care.* 1985; 13(2): 134-136.
29. Kotwica Z, Persson L. Effect of mannitol on intracranial pressure in focal cerebral ischaemia - An experimental study in a rat. *Mater Med Pol.* 1991; 23(4): 280-284.
30. Davis M, Lucatoro M. Mannitol revisited. *J Neurosci Nurs.* 1994; 26(3): 170-174.
31. Cayen MN, Kallai-Sanfacon MA, Dubuc J, Greselin E, Dvornik D. Effect of AY-25,712 on fatty acid metabolism in rats. *Atherosclerosis.* 1982; 45(3): 281-290.
32. Arsenio L, Caronna S, Lateana M, Magnati G, Strata A, Zammarchi G. [Hyperlipidemia, diabetes and atherosclerosis: efficacy of treatment with pantethine]. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 1984; 55(1): 25-42.
33. Chouinard G, Labonte A, Fontaine R, Annable L. New concepts in benzodiazepine therapy: rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1983; 7(4-6): 669-673.
34. Swinson RP, Pecknold JC, Kirby ME. Benzodiazepine dependence. *J Affect Disord.* 1987; 13(2): 109-118.

35. Lader M. Long-term treatment of anxiety: benefits and drawbacks. *Psychopharmacol Ser.* 1988; 5: 169-179.
36. Pecknold JC, Swinson RP, Kuch K, Lewis CP. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. III. Discontinuation effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45(5): 429-436.
37. Tesar GE. High-potency benzodiazepines for short-term management of panic disorder: the U.S. experience. *J Clin Psychiatry.* 1990; Suppl: 4-10.
38. Kales A. Benzodiazepine hypnotics and insomnia. *Hosp Pract (Off Ed).* 1990; Suppl 3: 7-21.
39. Teboul E, Chouinard G. A guide to benzodiazepine selection: art II: Clinical aspects. *Can J Psychiatry.* 1991; 36(1): 62-73.
40. Noyes RJr, Garvey MJ, Cook B, Suelzer M. Controlled discontinuation of benzodiazepine treatment for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1991; 148(4): 517-523.
41. Anseau M, Von Frenckell R. [Value of prazepam drops in the brief treatment of anxiety disorders]. *Encephale.* 1991; 17(4): 291-294.
42. Schweizer E, Patterson W, Rickels K, Rosenthal M. Double-blind, placebo-controlled study of a once-a-day, sustained-release preparation of alprazolam for the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1993; 150(8): 1210-1215.
43. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO. Benzodiazepine side effects: role of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacology.* 1995; 51(4): 205-23.
44. Mandos LA, Rickels K, Cutler N, Roeschen J, Keppel Hesselink JM, Schweizer E. Placebo-controlled comparison of the clinical effects of rapid discontinuation of ipsapirone and lorazepam after 8 weeks of treatment for generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995; 10(4): 251-256.
45. Porrino LJ, Rapoport JL, Behar D, Ismond DR, Bunney WEJr. A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys. Stimulant drug effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1983; 40(6): 688-693.
46. Hernandez L, Parada M, Hoebel BG. Amphetamine-induced hyperphagia and obesity caused by intraventricular or lateral hypothalamic injections in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983; 227(2): 524-530.
47. Wolgin DL, Salisbury JJ. Amphetamine tolerance and body weight set point: a dose-response analysis. *Behav Neurosci.* 1985; 99(1): 175-185.
48. Winslow JT, Insel TR. Serotonergic modulation of rat pup ultrasonic vocal development: studies with 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990; 254(1): 212-220.
49. Touret M, Sallanon-Moulin M, Jouvet M. Awakening properties of modafinil without paradoxical sleep rebound: comparative study with amphetamine in the rat. *Neurosci Lett.* 1995; 189(1): 43-46.
50. Obal F Jr, Benedek G, Lelkes Z, Obal F. Effects of acute and chronic treatment with amitriptyline on the sleep-wake activity of rats. *Neuropharmacology.* 1985; 24(3): 223-229.
51. Corral M, Sivertz K, Jones BD. Transient mood elevation associated with antidepressant drug decrease. *Can J Psychiatry.* 1987; 32(9): 764-767.
52. Steiger A. Effects of clomipramine on sleep EEG and nocturnal penile tumescence: a long-term study in a healthy man. *J Clin Psychopharmacol.* 1988; 8(5): 349-354.

53. Gillin JC, Sutton L, Ruiz C, Darko D, Golshan S, Risch SC, et al. The effects of scopolamine on sleep and mood in depressed patients with a history of alcoholism and a normal comparison group. *Biol Psychiatry*. 1991; 30(2): 157-169.
54. Maudhuit C, Jolas T, Lainey E, Hamon M, Adrien J. Effects of acute and chronic treatment with amoxapine and cericlamine on the sleep-wakefulness cycle in the rat. *Neuropharmacology*. 1994; 33(8): 1017-1025.
55. Kupfer DJ, Pollock BG, Perel JM, Miewald JM, Grochocinski VJ, Ehlers CL. Effect of pulse loading with clomipramine on EEG sleep. *Psychiatry Res*. 1994; 54(2): 161-175.
56. Marciani MG, Gotman J, Andermann F, Olivier A. Patterns of seizure activation after withdrawal of antiepileptic medication. *Neurology*. 1985; 35(11): 1537-1543.
57. Ries CR, Scoates PJ, Puil E. Opisthotonos following propofol: a nonepileptic perspective and treatment strategy. *Can J Anaesth*. 1994; 41(5 Pt 1): 414-419.
58. Ramkumar V, El-Fakahany EE. Changes in the affinity of [3H]nimodipine binding sites in the brain upon chlorpromazine treatment and subsequent withdrawal. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1985; 48(3): 463-466.
59. Van Sweden B. Rebound insomnia in neuroleptic drug withdrawal neurophysiologic characteristics. *Pharmacopsychiatry*. 1987; 20(3): 116-119.
60. Costall B, Naylor RJ, Tyers MB. The psychopharmacology of 5-HT₃ receptors. *Pharmacol Ther*. 1990; 47(2): 181-202.
61. Minabe Y, Tsutsumi M, Kurachi M. Effects of chronic haloperidol treatment on amygdaloid seizure generation in cats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988. 94(2): 259-262.
62. Caul WF, Jones JR, Schmidt TA, Murphy SM, Barrett R.J. Rebound cue state following a single dose of haloperidol. *Life Sci*. 1991; 49(17): 19-24.
63. Haggstrom JE. Effects of sulpiride on persistent neuroleptic-induced dyskinesia in monkeys. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1984; 311: 103-108.
64. Lublin H, Gerlach J, Hagert U, Meidahl B, Molbjerg C, Pedersen V, Rendtorff C, Tolvanen E. Zuclopenthixol, a combined dopamine D₁/D₂ antagonist, versus haloperidol, a dopamine D₂ antagonist, in tardive dyskinesia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1991; 1(4): 541-548.
65. Tamminga CA, Thaker GK, Moran M, Kakigi T, Gao X.M. Clozapine in tardive dyskinesia: observations from human and animal model studies. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55 Suppl B: 102-106.
66. Mckirdy HC, Marshall RW. Effect of drugs and electrical field stimulation on circular muscle strips from human lower oesophagus. *Q J Exp Physiol*. 1985; 70(4): 591-601.
67. Gaba SJ, Bourgouin-Karaouni D, Dujols P, Michel FB, Prefaut C. Effects of adenosine triphosphate on pulmonary circulation in chronic obstructive pulmonary disease. ATP: a pulmonary vasoregulator? *Am Rev Respir Dis*. 1986; 134(6): 1140-1144.
68. Lefebvre RA, Burnstock G. Effect of adenosine triphosphate and related purines in the rat gastric fundus. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1990; 303: 199-215.
69. Postorino A, Serio R, Mule F. On the purinergic system in rat duodenum: existence of P₁ and P₂ receptors on the smooth muscle. *Arch Int Physiol Biochim*. 1990; 98(1): 53-58.
70. Maggi CA, Giuliani S. Multiple inhibitory mechanisms mediate non-adrenergic non-cholinergic relaxation in the circular muscle of the guinea-pig colon. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1993; 347(6): 630-634.

71. Bartho L, Lefebvre RA. Nitric oxide-mediated contraction in enteric smooth muscle. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1995; 329(1): 53-66.
72. Copeland RL Jr, Pradhan S.N. Effect of morphine on self-stimulation in rats and its modification by chloramphenicol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988; 31(4): 933-935.
73. Millan MJ, Colpaert FC. Opioid systems in the response to inflammatory pain: sustained blockade suggests role of kappa- but not mu-opioid receptors in the modulation of nociception, behaviour and pathology. *Neuroscience.* 1991; 42(2): 541-553.
74. Ekblom M, Hammarlund-Udenaes M, Paalzow L. Modeling of tolerance development and rebound effect during different intravenous administrations of morphine to rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993; 266(1): 244-252.
75. Espejo EF, Stinus L, Cador M, Mir D. Effects of morphine and naloxone on behaviour in the hot plate test: an ethopharmacological study in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 1994; 113(3-4): 500-510.
76. National Headache Foundation. Chicago, Illinois. Disponível em: <https://headaches.org/2019/06/04/36164/>
77. Silberstein SD, Schulman EA, Hopkins MM. Repetitive intravenous DHE in the treatment of refractory headache. *Headache.* 1990; 30(6): 334-339.
78. Yamaki K, Nakagawa H, Tsurufuji S. Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on type II collagen induced arthritis in rats. *Ann Rheum Dis.* 1987; 46(7): 543-548.
79. Maddux JM, Keeton KS. Effects of dexamethasone, levamisole, and dexamethasone-levamisole combination on neutrophil function in female goats. *Am J Vet Res.* 1987; 48(7): 1114-1119.
80. Seppala E, Laitinen O, Vapaatalo H. Comparative study on the effects of acetyl acid, indomethacin and paracetamol on metabolites of arachidonic acid in plasma, serum and urine in man. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1983; 3(4): 265-269.
81. Endres S, Whitaker RE, Ghorbani R, Meydani SN, Dinarello CA. Oral aspirin and ibuprofen increase cytokine-induced synthesis of IL-1 beta and of tumour necrosis factor-alpha ex vivo. *Immunology.* 1996; 87(2): 264-270.
82. Averkov OV, Zateishchikov DA, Gratsianskii NA, Logutov IA, Iavelov IS, Ianus VM. [Unstable angina: effect of aspirin and heparin on treatment outcome in hospital patients (a double-blind, placebo-controlled study)] *Kardiologiia.* 1993; 33(5): 4-9.
83. Kuitunen AH, Salmenpera MT, Heinonen J, Rasi VP, Myllyla G. Heparin rebound: a comparative study of protamine chloride and protamine sulfate in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1991; 5(3): 221-226.
84. Subramaniam P, Skillington P, Tatoulis J. Heparin-rebound in the early postoperative phase following cardiopulmonary bypass. *Aust N Z J Surg.* 1995; 65(5): 331-333.
85. Pastel RH, Echevarria E, Cox B, Blackburn TP, Tortella FC. Effects of chronic treatment with two selective 5-HT₂ antagonists on sleep in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 44(4): 797-804.
86. Loew D, Barkow D, Schuster O, Knoell H.E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the combination of furosemide retard and triamterene. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984; 26(2): 191-195.
87. Sjostrom PA, Beermann BA, Odland BG. Delayed tolerance to furosemide diuresis. Influence of angiotensin converting enzyme inhibition by lisinopril. *Scand J Urol Nephrol.* 1988; 22(4): 317-325.

88. Scheen AJ. Dose-response curve for torasemide in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1988; 38(1A): 156-159.
89. Reyes AJ. Effects of diuretics on outputs and flows of urine and urinary solutes in healthy subjects. *Drugs*. 1991; 41 Suppl 3: 35-59.
90. Knauf H, Spahn H, Mutschler E. The loop diuretic torasemide in chronic renal failure: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs*. 1991; 41 Suppl 3: 23-34.
91. Reyes AJ, Leary WP. Renal excretory responses to single and repeated administration of diuretics in healthy subjects: clinical connotations. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1993; 7 Suppl 1: 29-44.
92. De Jonge JW, Knottnerus JA, Van Zutphen WM, De Bruijne GA, Struijker Boudier HA. Short-term effect of withdrawal of diuretic drugs prescribed for ankle oedema. *BMJ*. 1994; 308(6927): 511-513.
93. Vree TB, Van Den Biggelaar-Martea M, Verwey-Van Wissen CP. Furosemide and its acyl glucuronide show a short and long phase in elimination kinetics and pharmacodynamic effect in man. *J Pharm Pharmacol*. 1995; 47(11): 964-969.
94. Kozol R, Fromm D, Ray TK. Effects of a naturally occurring polyamine on acid secretion by isolated gastric mucosa. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1984; 175(1): 52-57.
95. Ruckebusch Y, Malbert CH, Crichlow EC. Hexamethonium: a probe to assess autonomic nervous system involvement in upper gastrointestinal functions in conscious sheep. *Vet Res Commun*. 1987; 11(3): 293-303.
96. Ekblad EB, Licko V. Conservative and nonconservative inhibitors of gastric acid secretion. *Am J Physiol*. 1987; 253(3 Pt 1): G359-368.
97. Rigaud D, Dubrasquet M, Accary JP, Laigneau JP, Lewin MJ. Sequential somatostatin and gastrin releases in response to secretin in rat in vivo. *Gastroenterol Clin Biol*. 1991; 15(10): 717-722.
98. Fullarton GM, Macdonald AM, Mccoll KE. Rebound hypersecretion after H₂-antagonist withdrawal - a comparative study with nizatidine, ranitidine and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991; 5(4): 391-398.
99. Debongnie JC. [Current aspects of H₂ receptor antagonists in the treatment of ulcers]. *Acta Gastroenterol Belg*. 1992; 55(5-6): 415-422.
100. Kubo K, Uehara A, Kubota T, Nozu T, Moriya M, Watanabe Y, et al. Effects of ranitidine on gastric vesicles containing H⁺,K⁺-adenosine triphosphatase in rats. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30(10): 944-951.
101. Herzog P. [Effect of antacids on mineral metabolism]. *Z Gastroenterol*. 1983; 21 Suppl: 117-126.
102. Hade JE, Spiro HM. Calcium and acid rebound: a reappraisal. *J Clin Gastroenterol*. 1992; 15(1): 37-44.
103. Mones J, Carrio I, Sainz S, Berna L, Clave P, Liskay M, et al. Gastric emptying of two radiolabelled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. *Eur J Nucl Med*. 1995 Oct. 22(10): 1123-1128.
104. Hurlimann S, Michel K, Inauen W, Halter F. Effect of Rennie Liquid versus Maalox Liquid on intragastric pH in a double-blind, randomized, placebo-controlled, triple cross-over study in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(6): 1173-1180.
105. Svedmyr N. Action of corticosteroids on beta-adrenergic receptors. Clinical aspects. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141(2 Pt 2): S31-38.

106. Svedmyr N. The current place of beta 2-agonists in the management of asthma. *Lung*. 1990; 168 Suppl: 105-110.
107. Cochrane GM. Bronchial asthma and the role of beta 2-agonists. *Lung*. 1990; 168 Suppl: 66-70.
108. Beach JR, Young CL, Harkawat R, Gardiner PV, Avery AJ, Coward GA, et al. Effect on airway responsiveness of six weeks treatment with salmeterol. *Pulm Pharmacol*. 1993; 6(2): 155-157.
109. Yates DH, Sussman HS, Shaw MJ, Barnes PJ, Chung KF. Regular formoterol treatment in mild asthma. Effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(4 Pt 1): 1170-1174.
110. De Jong JW, Van Der Mark TW, Koeter GH, Postma DS. Rebound airway obstruction and responsiveness after cessation of terbutaline: effects of budesonide. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153(1): 70-75.
111. Verbeek PR, Geerts WH. Nontapering versus tapering prednisone in acute exacerbations of asthma: a pilot trial. *J Emerg Med*. 1995; 13(5): 715-719.
112. Graf P, Juto JE. Decongestion effect and rebound swelling of the nasal mucosa during 4-week use of oxymetazoline. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1994; 56(3): 157-160.
113. Graf P, Hallen H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1995; 115(1): 71-75.
114. Graf P, Hallen H, Juto JE. Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25(5): 395-400.
115. Graf P, Hallen H, Juto JE. The pathophysiology and treatment of rhinitis medicamentosa. *Clin Otolaryngol*. 1995; 20(3): 224-229.
116. Belmonte C, Bartels SP, Liu JH, Neufeld AH. Effects of stimulation of the ocular sympathetic nerves on IOP and aqueous humor flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987; 28(10): 1649-1654.
117. Shapiro AG, Thomas L. Efficacy of bromocriptine versus breast binders as inhibitors of postpartum lactation. *South Med J*. 1984; 77(6): 719-721.
118. European Multicentre study group for cabergoline in lactation inhibition. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomised, double blind, multicentre study. *BMJ*. 1991; 302(6789): 1367-1371.
119. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf*. 1996; 14(4): 228-238.
120. Kovacs I. Examination of the rebound effect of biphasic oral contraceptives. *Ther Hung*. 1990; 38(3): 110-113.
121. Roland M. Observations on patients with anovulatory cycles and amenorrhoea when Enovid is administered. *Proc. Symp. On Progestational Steroids*. Chicago, 1957.
122. Tyler ET, Olson HJ. Clinical use of new progestational steroids in infertility. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1958; 71(5):704-709.
123. Garcia CR, Pincus G. Effects of three 19-nor steroids on human ovulation and menstruation. *Amer. J. Obstet. Gynec*. 1958; 75(1): 82-97.

Publicações Científicas

124. Borglin N. Inhibitory effect of Lynestrenol and Lyndiol on human ovarian function. *Int. J. Fertil.* 1964; 9: 17-23.
125. Kirchhoff JH, Haller J. [Clinical experiences with an ovulation-suppressing estrogen-gestagen combination (anovlar)]. *Med. Klin.* 1964; 59: 681-687.
126. Szontágh, F. Experiences with Infecundin tablets. *Ther Hung.* 1968; 16(1): 11-19.
127. Martin RA; Barsoum NJ, Sturgess JM, de la Iglesia FA. Leukocyte and bone marrow effects of a thiomorpholine quinazolin antihypertensive agent. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985; 81(1): 166-173.

Evidências do princípio da similitude nas iatrogenias fatais dos fármacos modernos³

[Referência: Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy*. 2006; 95(4): 229-236. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2006.06.004>.]

Resumo

Ao estabelecer os pressupostos do modelo homeopático, Samuel Hahnemann atribui importância fundamental ao princípio da similitude, elevando-o à categoria de “lei natural”. Observando que o tratamento enantiopático (uso de substâncias medicamentosas com propriedades farmacológicas antagônicas ou opostas aos sintomas indesejáveis), após um alívio inicial curto e transitório, produzia agravação duradoura dos sintomas das doenças, ele sistematizou o tratamento homeopático administrando aos doentes substâncias que tivessem a propriedade de despertar sintomas semelhantes em indivíduos saudáveis. Embasado em observações clínicas e experimentais, antecipa a concepção fisiológica de homeostase (“poder de preservação da vida”), descrevendo o efeito das substâncias no estado de saúde humano: ação primária do medicamento seguida por ação secundária ou reação do organismo. Essa reação vital, descrita pela farmacologia moderna como efeito rebote ou reação paradoxal do organismo, utilizada para despertar a resposta curativa do organismo quando aplicamos o princípio da similitude, é a responsável por inúmeras iatrogenias quando empregamos o princípio dos contrários como método terapêutico. Tendo sido alertado por Hahnemann há mais de dois séculos, o tratamento paliativo ou antipático aos sintomas das doenças pode desencadear eventos adversos graves, causadores de perigo de morte, evidenciados atualmente no emprego do ácido acetilsalicílico (AAS), antiinflamatórios, antidepressivos e broncodilatadores de longa duração, além da cronicidade e incurabilidade de inúmeras doenças modernas. Assumindo importância na saúde pública, essas consequências desastrosas do tratamento antipático poderiam ser minimizadas se os profissionais da saúde valorizassem a homeostase orgânica, minimizando o efeito rebote do organismo com a lenta e gradual suspensão dos medicamentos paliativos.

Introdução

Samuel Hahnemann, ao fundamentar o método homeopático de tratamento das doenças nos parágrafos 22-70 do *Organon da arte de curar* [1], discorre sobre as particularidades do princípio da similitude, elevando-o à categoria de “lei natural” pelas inúmeras observações e experimentações que documentam a incontestável existência desse fenômeno.

³ Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy*. 2006; 95(4): 229-236. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2006.06.004>

Relacionando o princípio da similitude às manifestações sintomáticas das doenças, ele discorre sobre os métodos antipático (enantiopático ou paliativo) e homeopático de tratamento (*Organon*, parágrafos 51-70), que buscam extinguir sintomas mórbidos ao administrar medicamentos que produzam, respectivamente, sintomas opostos ou semelhantes aos observados nos pacientes. Relatando o alívio curto e transitório produzido pelo tratamento enantiopático, seguido por evidente agravação da doença, justifica sua escolha pelo emprego do método homeopático.

Criticando o método contrário de tratamento das doenças (*contraria contrariis curentur*), citado por Hipócrates e difundido por Galeno até os dias atuais, Hahnemann cita inúmeros exemplos em que “após curta melhora antipática, segue uma piora em todos os casos, sem exceção” (*Organon*, parágrafos 58-59), induzindo o médico comum ao aumento progressivo das doses, causando “um outro mal maior ou, muitas vezes, a incurabilidade, o perigo para a vida e a morte; **nunca, porém, a cura** de um mal há algum tempo ou há muito tempo existente” (*Organon*, parágrafo 60).

Orienta-nos à reflexão sobre os efeitos adversos da aplicação antagônica dos medicamentos como forma de evidenciar a validade do procedimento oposto, ou seja, a aplicação homeopática dos medicamentos em conformidade à semelhança de sintomas (princípio da similitude):

“Se os médicos tivessem sido capazes de refletir sobre esses tristes resultados do emprego de medicamentos antagônicos, teriam, então, há muito tempo, descoberto a grande verdade: que é justamente, no oposto de tal tratamento antipático dos sintomas da doença que deve ser encontrado o verdadeiro e sólido método de cura. Eles teriam percebido que, assim como uma ação medicamentosa antagônica (medicamento empregado de modo antipático) tem alívio apenas temporário, agravando-se sempre após sua ação, o procedimento oposto, **o emprego homeopático dos medicamentos**, de acordo com a semelhança dos sintomas, deveria, necessariamente, realizar uma cura duradoura e perfeita [...]” (*Organon*, § 61)

Seguindo essa orientação, esse estudo visa demonstrar através das iatrogenias graves ou fatais dos tratamentos enantiopáticos modernos, causadoras de perigo de vida e morte, a validade do princípio da similitude.

Similitude e homeostase

Observando as alterações que os medicamentos causavam no estado de saúde, em períodos curtos e longos, Samuel Hahnemann descreve o mecanismo de ação das drogas no organismo, através de uma imediata “ação primária” do medicamento e uma tardia “ação secundária ou reação vital” do organismo:

“Toda força que atua sobre a vida, todo medicamento afeta, em maior ou menor escala, a força vital, causando certa alteração no estado de saúde do Homem por um período de tempo maior ou menor. A isso se chama **ação primária**. Embora produto da força vital e do poder medicamentoso, faz parte, **principalmente**, deste último. A essa ação, nossa força vital se esforça para opor sua própria energia. Tal ação oposta faz parte de nossa força de

conservação, constituindo uma atividade automática da mesma, chamada **ação secundária** ou **reação**". (*Organon*, § 63)

Cita diversos exemplos da ação primária dos agentes externos em nosso organismo e da conseqüente reação da força vital, que atua de forma instintiva e automática no sentido de preservar a homeostase ou o equilíbrio do meio interior ("poder de preservação da vida"), produzindo sintomas intensos e opostos à alteração inicialmente induzida:

"[...] A mão que é banhada em água quente, a princípio fica muito mais quente do que a outra não banhada (ação primária); porém, após ser retirada da água quente e estar completamente enxuta novamente, torna-se fria depois de algum tempo e, finalmente, muito mais fria do que a outra (ação secundária). Depois de aquecida por um intenso exercício físico (ação primária), a pessoa é atingida por frio e tremores (ação secundária). Para quem ontem se aqueceu com bastante vinho (ação primária), hoje qualquer ventinho é muito frio (ação oposta do organismo, ação secundária). Um braço mergulhado por tempo muito longo em água muito fria é, a princípio, muito mais pálido e frio (ação primária) do que o outro; porém, fora da água e enxuto, torna-se, a seguir, não apenas mais quente do que o outro, mas também vermelho, quente e inflamado (ação secundária, reação da força vital). À ingestão de café forte, segue-se uma superexcitação (ação primária); porém, um grande relaxamento e sonolência (reação, ação secundária) permanecem por algum tempo se não continuarem a ser suprimidos através de mais café (paliativo, de curta duração). Após o sono profundo e entorpecedor produzido pelo ópio (ação primária), a noite seguinte será tanto mais insone (reação, ação secundária). Depois da constipação produzida pelo ópio (ação primária), segue-se a diarreia (ação secundária) e, após purgativos que irritam os intestinos, sobrevêm obstrução e constipação por vários dias (ação secundária) [...]". (*Organon*, § 65)

Influenciado pelo pensamento vitalista de sua época, Hahnemann utiliza o termo "reação da força vital" para explicar o fenômeno biológico automático de auto-regularização orgânica observado de forma empírica (ação secundária ou reação antagônica em resposta a uma ação primária), confirmado em 1929 pelo fisiologista W.B. Cannon a partir do conceito grego "homeostase", definida como "a capacidade ou tendência de um organismo ou célula em manter o equilíbrio interno, através de ajustes em seus processos fisiológicos". Esses processos fisiológicos ou mecanismos homeostáticos estão presentes em todos os níveis de organização biológica, desde uma simples função celular até as mais complexas funções psíquicas e emocionais, podendo ser estimulados por medicamentos homeopáticos que causem sintomas semelhantes nos experimentadores humanos. Na busca de uma "reação global homeostática" com maior amplitude terapêutica, Hahnemann estipula o uso da "totalidade de sintomas característicos" para escolher o medicamento ideal, de modo que os vários níveis da organização biológica sejam estimulados simultaneamente.

Observando que o emprego de medicamentos segundo o princípio dos contrários (tratamento antipático, paliativo, antagônico ou enantiopático) causava efeitos prejudiciais (eventos iatrogênicos) à economia humana, Hahnemann propôs a terapêutica pelos semelhantes, estimulando o próprio organismo a reagir contra seus sintomas, administrando aos indivíduos doentes aquelas substâncias que despertassem sintomas semelhantes nos experimentadores sadios (princípio da similitude).

Vale ressaltar que Hahnemann, no início da homeopatia, empregou o princípio da similitude administrando doses ponderais das substâncias, tendo em vista que a ação secundária (reação homeostática) ocorre com doses ponderais ou infinitesimais das substâncias (*Organon*, parágrafo 112), usando a ultradiluição dos medicamentos numa fase posterior de sua prática clínica.

Similitude e farmacologia moderna

No estudo do *efeito rebote* ou *reação paradoxal do organismo*, denominações empregadas pela farmacologia e fisiologia modernas à ação secundária ou reação vital do modelo homeopático, encontramos a fundamentação científica para o fenômeno anteriormente descrito, normalmente observado após a suspensão ou a descontinuação de centenas de fármacos modernos das mais diversas classes.

Ilustrando o anteriormente exposto, medicamentos utilizados classicamente para o tratamento da *angina pectoris* (beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, etc.), que promovem melhora da angina como efeito primário, podem despertar exacerbações na frequência e na intensidade da dor torácica como efeito secundário do organismo após a suspensão ou a descontinuação das doses, em alguns casos não responsivos a qualquer terapêutica. Drogas utilizadas no controle da *hipertensão arterial* (agonistas alfa-2 adrenérgicos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA, inibidores da MAO, nitratos, nitroprussiato de sódio, hidralazina, etc.) podem provocar uma hipertensão arterial rebote, como reação paradoxal do organismo ao estímulo primário. Medicamentos *antiarrítmicos* (adenosina, amiodarona, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, disopirâmida, flecainida, lidocaína, mexiletina, moricizina, procainamida, quinidina, digitálicos, etc.) podem despertar, após a interrupção do tratamento, exacerbação rebote das arritmias ventriculares basais. Drogas *anticoagulantes* (argatroban, bezafibrato, heparina, salicilatos, warfarin, clopridogel, etc.), empregadas por seu efeito primário na profilaxia da trombose sanguínea, podem promover complicações trombóticas como efeito secundário ou rebote do organismo. No emprego de drogas psiquiátricas como os *ansiolíticos* (barbitúricos, benzodiazepinas, carbamatos, etc.), *sedativos-hipnóticos* (barbitúricos, bendodiazepinas, morfina, prometazina, zopiclone, etc.), *estimulantes do SNC* (anfetaminas, cafeína, cocaína, mazindol, metilfenidato, etc.), *antidepressivos* (tricíclicos, inibidores da MAO, etc.) ou *antipsicóticos* (clozapina, fenotiazínicos, haloperidol, pimozida, etc.) pode-se observar uma reação paradoxal do organismo no sentido de manter a homeostase orgânica, produzindo sintomas contrários aos esperados na sua utilização terapêutica primária, agravando ainda mais o quadro inicial. Drogas com ação primária *antiinflamatória* (corticosteróides, ibuprofeno, indometacina, paracetamol, salicilatos, etc.) podem desencadear respostas secundárias do organismo, aumentando a inflamação e a concentração plasmática dos seus mediadores. Fármacos com ação primária *analgésica* (cafeína, bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina, ergotamina, metisergida, opióides, salicilatos, etc.) podem apresentar importante hiperalgesia rebote. *Diuréticos* (furosemida, torasemida, trianterene, etc.), utilizados enantiopaticamente para diminuir a volemia (edema, hipertensão arterial, ICC, etc.), podem causar retenção rebote de sódio e potássio,

umentando secundariamente a volemia basal. Medicamentos utilizados primariamente como *antidispépticos* (antiácidos, antagonistas do receptor H₂, misoprostol, sucralfato, etc.) no tratamento das gastrites e das úlceras gastroduodenais, podem promover, após uma diminuição primária da acidez, aumento rebote na produção gástrica de ácido clorídrico, chegando a causar perfuração de úlceras gastroduodenais crônicas. *Broncodilatores* (broncodilatores adrenérgicos, cromoglicato dissódico, epinefrina, ipatropio, nedocromil, etc.) utilizados no tratamento da asma brônquica, podem promover piora da broncoconstrição como resposta secundária do organismo à suspensão ou descontinuidade do tratamento. Etc. [2-4]

Segundo os conceitos fármaco-fisiológicos, o sintoma paradoxal ou rebote apresenta intensidade superior ao sintoma primariamente suprimido, manifestando-se em período variável (horas a semanas) após a suspensão ou descontinuação do medicamento (conforme a meia-vida do fármaco) e com duração também variável (horas a semanas) conforme a suscetibilidade individual (idiosincrasia).

Aceito como um fenômeno natural que se manifesta aos observadores atentos, o princípio da similitude começa a despertar interesse em pesquisadores não-homeopatas, que empregam denominações distintas ao mesmo sistema descrito pela homeopatia há mais de dois séculos, plagiando o modelo homeopático e arrogando-se no direito de exclusividade sobre um fenômeno descrito desde os primórdios da medicina. [5]

Material e Método

Após estudar o efeito rebote ou a reação paradoxal do organismo perante a farmacologia moderna [2-4], vimos estudando nos últimos anos a progressão desses estudos através da base de dados *Medline* (palavras-chave “rebound effect” e “paradoxical reaction”) e dos sistemas de busca da Internet (palavras-chave: “fatal” or “serious adverse drug reaction”, “rebound effect” e “paradoxical reaction”), priorizando os sites das universidades e agências de saúde governamentais, selecionando as melhores evidências que indicassem graves ou fatais iatrogenias causadas pelo efeito rebote de medicamentos de impacto na saúde pública mundial.

Similitude e aspirina

O ácido acetilsalisílico (AAS) pertence à classe das drogas antiinflamatórias não esteróides (AINEs) não-seletivos da enzima ciclooxigenase (COX), que catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (COX-2) e tromboxanos (COX-1). Empregado largamente na prevenção de eventos tromboembólicos (acidentes cardiovasculares), quando utilizado segundo o princípio terapêutico dos contrários, o AAS apresenta como *ação primária* ou *efeito terapêutico enantiopático* a propriedade de evitar a formação de trombos, inibindo a COX-1 (mediadora da atividade plaquetária ao estimular a síntese do TXA₂) e a agregação plaquetária.

Estudos experimentais (*in vitro* e *in vivo*) têm evidenciado que após a descontinuação ou suspensão de AAS o organismo pode reagir (mobilizado pelo instinto automático de conservação e manutenção da homeostase interna, que foi alterada pela ação primária da droga) produzindo uma ação secundária (efeito rebote) que estimula a produção da COX-1 e a atividade plaquetária (TXA₂) a valores muito acima dos basais, incrementando a formação de trombos e a probabilidade da ocorrência de acidentes cardiovasculares [angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), etc.] em indivíduos suscetíveis, tanto no emprego de doses ponderais [6-15] quanto na administração de doses infinitesimais [16,17]. Outros experimentos mostraram o efeito da aspirina em doses ponderais [18] ou ultradiluídas [19-23] na profilaxia ou redução dos riscos de hemorragia (redução do tempo de sangramento), neutralizando os efeitos colaterais da aspirina administrada previamente em altas doses (efeito rebote preventivo ou curativo).

Estudo de coorte retrospectivo com 1.236 pacientes internados por síndrome coronariana aguda (SCA) [23] mostrou que 51 pacientes haviam suspenso há um mês a aspirina profilática de uso regular. Isso representou 4,1% de todos os eventos coronários, com 13,3% de recidivas. Entre os pacientes que recaíram, a incidência de SCA com elevação do segmento ST foi maior entre aqueles que suspenderam a aspirina quando comparados com os 332 pacientes que não suspenderam a aspirina (39% vs. 18%, P = 0,001). A média de tempo entre a retirada da aspirina e o evento coronariano agudo foi de 10 ± 1,9 dias. Os resultados sustentam a hipótese de que a retirada da aspirina em pacientes coronarianos pode representar um risco real para a ocorrência de um novo evento coronariano. [24,25]

Emile Ferrari, co-autor do estudo e professor de cardiologia do University Hospital Pasteur, em entrevista para o Aetna IntelliHealth (Harvard Medical School) [26] ressaltou que apesar dos “benefícios da terapia com aspirina em pacientes coronarianos serem bem conhecidos, os efeitos que a suspensão da aspirina tem sobre esse grupo de pacientes estão agora sendo estudados”. Como esse estudo evidenciou que “a terapia com aspirina não pode ser interrompida de forma segura em qualquer caso, mas especialmente em pacientes com história de doença coronariana”, Ferrari ressalta que ele “serve como um lembrete para todos os profissionais médicos que tratam pacientes coronarianos de que a suspensão da aspirina não deve ser feita, e que recomendações alternativas devem ser consideradas”.

Nessa mesma entrevista, Richard S. Irwin, presidente do The American College of Chest Physicians, conclui que “esse estudo não só reforça a importância do cumprimento da terapia com aspirina em pacientes coronarianos, mas envia uma mensagem para todos os profissionais médicos de que a decisão de interromper a terapia com aspirina deve ser feita judiciosamente”.

Buscando relacionar a descontinuação da terapêutica com aspirina como um fator de risco para acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), Maulaz e cols. Realizaram um estudo de caso-controle para analisar a terapia com aspirina em longo prazo em 309 pacientes com AVCI antes de seu acidente isquêmico (AI) e em 309 controles que não tiveram um AI nos últimos seis meses, comparando a frequência de interrupção da aspirina nas quatro semanas

que antecederam o evento isquêmico cerebral em pacientes e quatro semanas antes de entrevista nos controles. A interrupção da aspirina mostrou *odds ratio* para AI de 3,4 (IC 95% 1,08-10,63, $P < 0,005$). Esses resultados destacam a importância do cumprimento da terapia com aspirina e fornece uma estimativa dos riscos associados à descontinuação da terapia com aspirina em pacientes com risco de AI, particularmente naqueles com doença cardíaca coronária. [27]

Da mesma forma, outras classes de drogas antiinflamatórias não esteróides (AINEs) e não seletivas da enzima ciclooxigenase (COX) aumentam o risco de infarto agudo do miocárdio após a interrupção do tratamento. Confirmando os resultados de estudos experimentais nos quais os AINEs estimularam a adesão das plaquetas e a atividade da trombina [28,29], um amplo estudo de caso-controle com a General Practice Research Database britânica com 8.688 casos e 33.923 controles estudou o risco de infarto agudo do miocárdio durante a administração e após a suspensão da terapia com AINEs [30]. No período de 1-29 dias após a suspensão, o risco de infarto agudo do miocárdio foi de 1,52 (IC 95%, 1,33-1,74) para indivíduos que utilizavam AINEs em comparação com os não-usuários. Esses resultados sugerem que o risco de infarto agudo do miocárdio está aumentado durante várias semanas após a cessação da terapia com AINEs.

Estudando a frequência de AVC que ocorre após a suspensão de drogas anti-plaquetárias (DAP), Sibon e cols. constataram que apenas 4,49% dos acidentes estavam relacionados com a interrupção recente de DAP, mas todos os casos ocorreram entre 6-10 dias após a descontinuação da droga ($P < 0,0001$). [31]

Em vista da conhecida importância do uso de aspirina para prevenir os acidentes tromboembólicos, cujos benefícios superam os riscos [32], médicos e pacientes devem ser alertados para o perigo da suspensão abrupta da medicação, a fim de minimizar os graves acidentes iatrogênicos tromboembólicos [33].

Similitude e inibidores da COX-2

Em Setembro de 2004 fomos surpreendidos pela notícia de que o antiinflamatório Vioxx[®] (rofecoxib, Laboratório MerckSharp & Dohme), do grupo dos inibidores seletivos da ciclooxigenase 2 (COX-2) que reduzem a inflamação sem afetar a ciclooxigenase 1 (COX-1, protetora do estômago e dos rins), estava sendo imediatamente retirado do mercado devido a um estudo observacional que mostrou aumento do risco de ataques cardíacos em pacientes que se utilizavam do medicamento em altas doses e por tempo prolongado. No mês seguinte (Outubro/2004) o Laboratório Pfizer alertou que o antiinflamatório Bextra[□] (inibidor da COX-2) poderia causar os mesmos riscos.

Esse estudo de coorte retrospectivo [34], patrocinado pela Food and Drug Administration (FDA), foi apresentado por epidemiologistas numa conferência em Bordeaux (França), em que os pesquisadores analisaram o histórico médico de 1,4 milhão de pacientes usuários da droga (1999-2001). Desse total, 8.199 pacientes (0,58%) sofreram um ataque cardíaco na

vigência do emprego do rofecoxib. Segundo David Graham, coordenador do estudo, a FDA teria que decidir se o risco aumentado de um ataque cardíaco, em até três vezes, compensaria a utilização do fármaco.

Em vista da enorme repercussão do levantamento, o Laboratório se propôs a reembolsar integralmente os usuários que devolvessem nas farmácias qualquer quantidade do medicamento em uso. A divulgação deste evento adverso grave do Vioxx[®] fez com que as ações do Laboratório Merck Sharp & Dohme despencassem 27% na Bolsa de Valores de Nova York, em vista dos 20 milhões de usuários do rofecoxib desde 1999 (105 milhões de receitas apenas nos EUA) que ampliaram a receita do laboratório americano em US\$ 2,5 bilhões.

Antes desse trabalho, outras pesquisas já demonstravam que o consumo crônico do rofecoxib em altas doses (> 50mg/dia) poderia elevar o risco de problemas cardiovasculares sérios [27,28], confirmadas por estudos atuais [35-37].

Como explicação científica ao sério evento adverso observado, dois mecanismos foram propostos: (1) AINEs inibidores não-seletivos da COX-1 e da COX-2 (aspirina, ibuprofeno, indometacina, nitrofenac) seriam cardioprotetores, devido ao efeito inibitório sobre o tromboxano A₂ (TXA₂) mediado pela COX-1, que causa a agregação plaquetária; (2) inibidores seletivos da COX-2 (rofecoxib) teriam efeitos cardiovasculares deletérios porque não bloqueiam o TXA₂, mas bloqueiam seletivamente o efeito vascular benéfico e protetor das prostaglandinas (PGI₂) mediadas pela COX-2.

Segundo John Vane [38], pesquisador do Willian Harvey Research Institute (St. Bartholomew's Hospital Medical College, Londres, UK), “esses resultados fornecem evidências fortes de que a PGI₂ modula a ação cardiovascular do TXA₂ *in vivo*”, concluindo que a “manutenção da homeostase cardiovascular” seria explicada pelo equilíbrio entre esses dois eicosanóides (TXA₂ vs. PGI₂). Entretanto, o equilíbrio da homeostase cardiovascular abarca processos mais complexos e sutis, citados e empregados pela homeopatia há mais de duzentos anos, mas desconsiderados pela racionalidade científica moderna.

Apesar da maioria das pesquisas com o rofecoxib não evidenciar a inibição da agregação plaquetária como ação primária do fármaco (comum aos AINEs não-seletivos citados anteriormente), experimentos recentes *in vitro* demonstraram diminuição da agregação plaquetária induzida por diferentes agonistas e inibição da trombogênese mediada por plaquetas, em intensidade maior do que o AAS, sugerindo que o mecanismo trombogênico citado anteriormente para a aspirina pode ocorrer também com o rofecoxib. [39]

Confirmando essa hipótese, estudos observacionais observaram um risco particularmente elevado de IAM para novos usuários de rofecoxib [40,41], com eventos que ocorrem em curto espaço de tempo após a suspensão de pequenas doses do medicamento, provavelmente pelo efeito rebote. Usando dados coletados em um estudo de coorte prévio [42], um estudo de caso-controle recente avaliou a natureza temporal do risco de um primeiro IAM associada ao uso de rofecoxib e celecoxib, observando que o risco de infarto

agudo do miocárdio foi maior na sequência do primeiro tempo de uso do rofecoxib (RR 1,67, IC 95% 1,21-2,30), com eventos que ocorreram numa média de 9 (6-13) dias após o início da terapêutica [43]. A duração do tratamento não foi associada com o risco aumentando e o risco permaneceu elevado durante os primeiros sete dias após o rofecoxib ter sido descontinuado (RR 1,23, IC 95% 1,05-1,44), retornando aos valores basais entre os dias 8 e 30 (RR 0,82, 95 % CI 0,61-1,09), aspecto que caracteriza o fenômeno rebote.

Similitude e antidepressivos

Com os antidepressivos está ocorrendo o mesmo “fenômeno rebote”: estudos têm demonstrado um aumento de 100% na taxa de incidência de pensamentos e comportamentos suicidas entre pacientes jovens com depressão, em uso dos antidepressivos “inibidores seletivos da recaptção de serotonina” ou ISRSs (Seroxat[®], Paxil[®], Zoloft[®], Efexor[®], etc.), em comparação a pacientes tratados com placebo. [44-50]

Em conformidade com recomendações prévias do Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and the Pediatric Drugs Advisory Committee, a FDA Public Health Advisory publicou em 15/10/2004 um alerta sobre “Ideação suicida em crianças e adolescentes tratados com antidepressivos”, esclarecendo a sociedade sobre esta iatrogenia grave: “O risco de suicídio para essas drogas foi identificada em uma análise combinada de ensaios placebos-controlados de curto prazo (até quatro meses) de nove drogas antidepressivas, incluindo os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e outros, em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior (TDM), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), ou outros transtornos psiquiátricos. Um total de 24 estudos envolvendo mais de 4.400 pacientes foi incluído na análise. A análise demonstrou um maior risco de suicídio durante os primeiros meses de tratamento naqueles que receberam antidepressivos. O risco médio de tais eventos em drogas foi de 4%, o dobro do risco com placebo (2%)”. [51]

Apesar dos psiquiatras relacionarem as ideações suicidas citadas à “síndrome da ativação”, na qual o efeito inicial do antidepressivo (melhora da psicomotricidade anterior à melhora do humor) permitiria que o paciente saísse do estado de inatividade e letargia, adquirindo forças para concretizar o desejo de tirar a própria vida, essa hipótese não se aplica aos estudos citados, pois a tendência suicida foi observada durante todo o tratamento e não apenas no início do mesmo.

Relacionando o surgimento dos sintomas paradoxais à alteração da dose utilizada, fator imprescindível para que a reação vital (homeostática ou paradoxal) seja despertada, a FDA reforça a hipótese de agravação da doença em consequência do fenômeno rebote das drogas enantiopáticas: “Pacientes pediátricos sendo tratados com antidepressivos por qualquer indicação devem ser cuidadosamente observados para uma piora clínica, tais como agitação, irritabilidade, comportamento suicida e mudanças incomuns no comportamento, especialmente durante os meses iniciais de um tratamento medicamentoso, ou às vezes nas mudanças das doses, tanto aumentando quanto diminuindo. Esse acompanhamento deve incluir a observação diária dos familiares e cuidadores e o frequente contato com o médico.

Publicações Científicas

Também é recomendado que as prescrições de antidepressivos sejam feitas para as menores quantidades de comprimidos consistentes com a boa gerência do paciente, a fim de reduzir o risco de overdose”. [51]

Em 01/07/2005 a FDA aconselhou: “Várias publicações científicas recentes sugerem a possibilidade de um risco aumentado de comportamento suicida em adultos que estão sendo tratados com medicamentos antidepressivos. Antes mesmo que esses relatórios tornem-se disponíveis, a FDA iniciou uma revisão completa de todos os dados disponíveis para determinar se existe um risco aumentado de suicídio (pensamentos ou comportamentos suicidas) em adultos tratados com antidepressivos. Espera-se que essa revisão vá demorar um ano ou mais para ser concluída. Entretanto, a FDA está destacando que os adultos tratados com antidepressivos, principalmente aqueles que estão sendo tratados para a depressão, devem ser vigiados de perto para o agravamento da depressão e aumento dos pensamentos ou comportamentos suicidas. Uma vigilância estrita pode ser especialmente importante no início do tratamento, ou quando a dose é alterada, aumentada ou diminuída”. [52]

Em 12/05/2006 a Glaxo Smith Kline (fabricante do Paxil[®]) e a FDA advertiram que numa re-análise de ensaios clínicos controlados envolvendo aproximadamente 15.000 adultos (8.958 no grupo Paxil[®] vs. 5.953 no grupo placebo) foi evidenciado que os pacientes com idades entre 18 e 64 anos que receberam Paxil[®] tinham uma incidência de comportamento suicida seis vezes maior do que os pacientes que receberam placebo, com alta incidência entre adultos jovens (com idades entre 18 e 30): “A FDA destacou que todos os pacientes, especialmente adultos jovens e aqueles que estão melhorando, devem ser cuidadosamente monitorados quando tratados com Paxil”. [53]

Seguindo o raciocínio do princípio da similitude homeopática para tentar explicar esses acontecimentos, em sua *ação primária* ou *efeito terapêutico enantiopático* os antidepressivos ISRSs manteriam a concentração do neurotransmissor serotonina nas sinapses por mais tempo, promovendo a melhora dos sintomas da depressão, sendo utilizados também para o tratamento da ansiedade, do transtorno bipolar e da anorexia através de seus princípios ativos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, etc.). Assim como outros sedativos-ansiolíticos [54-56] e antidepressivos [57-64], os ISRSs [65-69] também despertariam, após sua suspensão ou descontinuação e como *ação secundária* ou *reação vital*, uma exacerbação dos sintomas suprimidos pela ação primária da droga (depressão, ansiedade, mania, pânico, sonolência, etc.).

Similitude e broncodilatadores

Ao longo das últimas décadas, diversos estudos vêm sendo realizados para confirmar a observação clínica e experimental de que uma broncoconstrição rebote ocorre após a suspensão ou a descontinuação parcial dos broncodilatadores, com piora da asma e aumento da reatividade brônquica. [70-86]

Em 18/11/2005, a FDA Public Health Advisory alertou sobre o perigo dos broncodilatadores beta-2 agonistas de longa-ação (salmeterol, serevent; formoterol, foradil, Oxeze), inclusive quando combinados com o esteróide fluticasone (advair, seretide, symbicort), poderem “aumentar a chance de episódios de asma grave e morte quando esses episódios ocorrem” [87], ordenando o laboratório Glaxo Smith Kline a colocar “tarja preta” de advertência nas embalagens dos medicamentos, alertando os médicos para o fato de que o medicamento pode ter efeitos colaterais potencialmente fatais. Considerando que o Advair® era a droga mais vendida pelo laboratório, sendo responsável por US\$ 2,8 bilhões somente nos Estados Unidos no ano passado, chegando à cifra de US\$ 4,5 bilhões em todo o mundo, não é preciso dizer que as ações da farmacêutica britânica despencaram imediatamente.

Em resposta à solicitação da FDA, devido a relatos de broncoespasmos paradoxais graves associados ao uso do salmeterol e às epidemias prévias de mortes relacionadas à asma em pacientes que faziam uso de outras substâncias broncodilatadoras beta-agonistas de longa ação (LABA), a Glaxo Smith Kline iniciou em 1996 um ensaio clínico placebo-controlado com o salmeterol (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial - SMART), interrompido prematuramente em Setembro/2002 após uma análise interina sugerir o aumento do risco de morte relacionada à asma em pacientes que usavam a droga, em comparação ao placebo. Os dados dos 26.353 pacientes participantes foram apresentados na 69ª Assembléia Científica Anual Internacional do The American College of Chest Physicians (CHEST 2003, Orlando, EUA), relatando que a análise interina foi “inconclusiva”. [88]

Relacionando o efeito rebote do organismo à terapêutica broncodilatadora como hipótese provável para os broncoespasmos paradoxais seguidos de morte, a FDA e o Health Canada recomendam: “Pacientes que estejam usando Serevent não devem interromper o tratamento sem antes consultar um médico. A suspensão abrupta do medicamento pode resultar em deterioração aguda de asma, que pode ser fatal”. [89,90]

Evidenciando os conflitos de interesse que encobrem iatrogenias fatais como as descritas anteriormente, as quais demonstram a validade do princípio da similitude, Wolfe and Lurie [91], em sua análise crítica dos fatos ao *The Lancet*, concluem: “Está se aproximando dos três anos desde que o estudo SMART foi encerrado. Os resultados ainda não encontraram seu caminho de impressão e os rótulos dos medicamentos ainda não foram finalizados. Ao invés disso, aparentemente sob pouca pressão da FDA, a empresa conseguiu desenhar o processo e, inicialmente, enganando a agência, os médicos e os pacientes com análises manipuladas que diminuíram os riscos evidentes da droga. Na ausência de transparência associada às reuniões do Comitê Consultivo, esses enganos nunca teriam chegado à atenção pública. Em 2001, no entanto, apenas 21% das aprovações de novos medicamentos foram precedidas de reuniões do Comitê Consultivo, permitindo que a maioria dos medicamentos evitasse escrutínio público similar”.

Discussão

Estudada pela fisiologia, a homeostase promove reações orgânicas no sentido de resgatar o equilíbrio do meio interno alterado por fármacos, estímulos externos ou emoções. A ação secundária ou reação vital do modelo homeopático é fundamentada nos estudos sobre o efeito rebote ou reação paradoxal de centenas de fármacos modernos, utilizados segundo o princípio dos contrários. O desenvolvimento de tolerância, secundário à administração repetida de uma droga, é consequência desses mesmos mecanismos adaptativos.

A intensidade e a gravidade das mencionadas reações paradoxais, despertando eventos iatrogênicos graves ou fatais, estão em conformidade com a conceituação farmacológica do efeito rebote, que apresenta intensidade algumas vezes superior ao fenômeno similar inicialmente suprimido.

Apesar do efeito rebote se manifestar em uma pequena proporção de indivíduos, em virtude de sua natureza idiossincrásica, esses eventos paradoxais graves ou fatais assumem importância epidemiológica quando se considera o enorme consumo de drogas enantiopáticas na atualidade. Nos estudos levantados, em relação ao placebo, o risco de acidentes isquêmicos foi 3,4 vezes maior após a suspensão da aspirina (AAS), 1,52 vezes maior após a suspensão dos AINEs e 1,67 vezes maior após a suspensão do rofecoxib; o risco de comportamentos suicidas foi seis vezes maior após a suspensão dos antidepressivos ISRS; apesar de “inconclusivos”, foram observados broncoespasmos paradoxais fatais após a suspensão dos broncodilatadores beta agonistas de longa duração.

Após a suspensão da terapêutica, não houve grandes variações no tempo de aparecimento das reações paradoxais graves entre os diversos fármacos: média de dez dias para a aspirina, duas semanas para os AINEs e nove dias para o rofecoxib. A duração do efeito rebote foi mencionada apenas no estudo com o rofecoxib, permanecendo por um período máximo de 30 dias. Nesse mesmo estudo, a duração do tratamento, antes da interrupção da droga, não mostrou associação com o risco de despertar os fenômenos paradoxais.

A observação empírica de que não existiria uma associação entre a dose da substância e a reação paradoxal, expressa por Hahnemann no parágrafo 121 do *Organon*, foi confirmada em duas linhas de pesquisa que investigaram os efeitos das drogas antitrombóticas no tromboembolismo e na hemorragia induzida pela aspirina. O primeiro modelo experimental evidenciou um tromboembolismo paradoxal secundariamente à diminuição primária da agregação plaquetária pela administração de doses ponderais [6-15] ou ultradiluídas [6,17] de agentes antitrombóticos (efeito rebote). O segundo modelo mostrou o efeito de doses ponderais [18] ou ultradiluídas [19-23] de AAS na profilaxia ou redução dos riscos de hemorragia (redução do tempo de sangramento), neutralizando os efeitos colaterais da aspirina administrada previamente em altas doses (efeito rebote preventivo ou curativo).

Tendo em vista a dificuldade dos modelos clássicos de homeostase em descrever o desenvolvimento da tolerância após as administrações repetidas das drogas, está sendo proposto um modelo matemático para estudar o efeito rebote e a tolerância do organismo às diversas classes de drogas, em que a detecção oral e a análise de substâncias exógenas são propostas como principal estímulo para esses mecanismos: reproduz o efeito de diminuição gradual da droga quando a tolerância se desenvolve, a alta sensibilidade a pequenas

alterações nas doses das drogas, o fenômeno rebote e as amplas reações após a suspensão do fármaco em dependência. O modelo matemático verifica a teoria proposta e fornece uma base para a elaboração de estudos com processos fisiológicos específicos. Além disso, estabelece uma relação entre a dose da droga e os efeitos resultantes em qualquer momento, relacionando a magnitude das reações após a suspensão à taxa de tolerância e ao efeito rebote. [92,93]

Grande número de iatrogenias fatais poderia ser evitado se a classe médica fosse esclarecida sobre a “manutenção homeostática regulada através do efeito rebote ou reação vital”, evitando-se a agravação paradoxal do quadro clínico com a descontinuação lenta e gradual das drogas empregadas segundo o princípio dos contrários.

Utilizando a observação pura e o raciocínio lógico, Samuel Hahnemann traçou diretrizes ao tratamento das doenças que permanecem válidas até os dias atuais, apesar de desconsideradas pela ciência contemporânea:

“Essas incontestáveis verdades que se nos oferecem espontaneamente à observação na natureza e na experiência nos explicam o procedimento benéfico nas curas homeopáticas, assim como, por outro lado, demonstram o absurdo do tratamento antipático e paliativo das doenças com medicamentos de ação antagônica [...]”. (*Organon*, § 67)

Referências

1. Hahnemann S. *Organon da arte de curar*. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abraão Brickmann, 1995.
2. Teixeira MZ. *Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica*. São Paulo: Editorial Petrus, 1998.
3. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Br Homeopath J*. 1999; 88(3): 112-120.
4. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses*. 2003; 60(2): 276-283.
5. Teixeira MZ. ‘Paradoxical strategy for treating chronic diseases’: a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy*. 2005; 94(4): 265-266.
6. Ardelt W, Pasold K, Hillemanns HG. [Side effects of drug for thromboembolism prophylaxis. Results from the University Women’s Clinic Freiburg/Br]. *Fortschr Med*. 1979; 97(10): 471-474.
7. Terashita Z, Imura Y, Tanabe M, Kawazoe K, Nishikawa K, Kato K, Terao S. CV-4151 - a potent, selective thromboxane A2 synthetase inhibitor. *Thromb Res*. 1986; 41(2): 223-237.
8. Averkov OV, Zateishchikov DA, Gratsianskii NA, Logutov IuA, Iavelov IS, Ianus V. [Unstable angina: effect of aspirin and heparin on treatment outcome in hospital patients (a double-blind, placebo-controlled study)]. *Kardiologiya*. 1993; 33(5): 4-9.
9. Mousa SA, Forsythe MS, Bozarth JM, Reilly TM. Effect of single oral dose of aspirin on human platelet functions and plasma plasminogen activator inhibitor-1. *Cardiology*. 1993; 83(5-6): 367-373.

10. Beving H, Eksborg S, Malmgren RS, Nordlander R, Ryden L, Olsson P. Inter-individual variations of the effect of low dose aspirin regime on platelet cyclooxygenase activity. *Thromb Res.* 1994; 74(1): 39-51.
11. Raskob GE, Durica SS, Morrissey JH, Owen WL, Comp PC. Effect of treatment with low-dose warfarin-aspirin on activated factor VII. *Blood.* 1995; 85(11): 3034-3039.
12. Col J. [Current point of view on medical treatment of unstable angina]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1996; Spec(5): 15-18.
13. Schulman SP, Goldschmidt-Clermont PJ, Topol EJ, et al. Effects of integrelin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. A randomized multicenter trial. *Circulation.* 1996; 94(9): 2083-2089.
14. Aguejof O, Belougne-Malfatti E, Doutremepuich F, Belon P, Doutremepuich C. Tromboembolic complications several days after a single-dose administration of aspirin. *Thromb Res.* 1998; 89(3): 123-127.
15. Main C, Palmer S, Griffin S, et al. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004; 8(40): 1-156.
16. Doutremepuich C, Aguejof O, Pintigny D, Sertillanges MN, De Seze O. Thrombogenic properties of ultra-low-dose of acetylsalicylic acid in a vessel model of laser-induced thrombus formation. *Thromb Res.* 1994; 76(2): 225-229.
17. Doutremepuich C, Aguejof O, Belon P. Effects of ultra-low dose aspirin on embolization in a model of laser-induced thrombus formation. *Semin Thromb Hemost.* 1996; 22(Suppl 1): 67-70.
18. Aguejof O, Malfatti E, Belon P, Doutremepuich C. Effects of acetyl salicylic acid therapy on an experimental thrombosis induced by laser beam. *Thromb Res.* 2000; 99(6): 595-602.
19. Belougne-Malfatti E, Aguejof O, Doutremepuich F, Belon P, Doutremepuich C. Combination of two doses of acetyl salicylic acid: experimental study of arterial thrombosis. *Thromb Res.* 1998; 90(5): 215-221.
20. Doutremepuich C, Aguejof O, Malfatti E, Belon P. Time related neutralization of two doses acetyl salicylic acid. *Thromb Res.* 2000; 100(4): 317-323.
21. Doutremepuich C, Pailley D, Anne MC, de Seze O, Paccalin J, Quilichini R. Template bleeding time after ingestion of ultra-low doses of acetylsalicylic acid in healthy subjects. Preliminary study. *Thromb Res.* 1987; 48(4): 501-504.
22. Doutremepuich C, de Seze O, Le Roy D, Lalanne MC, Anne MC. Aspirin at very ultra low dosage in healthy volunteers: effects on bleeding time, platelet aggregation and coagulation. *Haemostasis.* 1990; 20(2): 99-105.
23. Lalanne MC, Doutremepuich C, de Seze O, Belon P. What is the effect of acetylsalicylic acid at ultra low dose on the interaction platelets/vessel wall? *Thromb Res.* 1990; 60(3): 231-236.
24. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Baudouy M. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. 69^a Annual International Scientific Assembly of The American College of Chest Physicians, Orlando, EUA, 2003, [CHEST 2003; 124(4): 148S].
25. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 456-459.

26. Aetna IntelliHealth, Harvard Medical School. Health News: Aspirin withdrawal may pose risk to coronary patients. Disponível em: <http://www.intelihealth.com/IH/ihtIH/WSAZR000/333/341/371250.html>
27. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2005; 62(8): 1217-1220.
28. Andrioli G, Lussignoli S, Ortolani R, Minuz P, Vella F, Bellavite P. Dual effects of diclofenac on human platelet adhesion in vitro. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996; 7(2): 153-156.
29. Andrioli G, Lussignoli S, Gaino S, Benoni G, Bellavite P. Study on paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation.* 1997; 21(5): 519-530.
30. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is associated with an increased risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 2472-2476.
31. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology.* 2004; 62(7): 1187-1189.
32. Nelson MR, Liew D, Bertram M, Vos T. Epidemiological modelling of routine use of low dose aspirin for the primary prevention of coronary heart disease and stroke in those aged > or = 70. *BMJ.* 2005; 330(7503): 1306.
33. Pijak MR. Rebound inflammation and the risk of ischemic stroke after discontinuation of aspirin therapy. *Arch Neurol.* 2006; 63(2): 300-301.
34. Griffin MR, Stein CM, Graham DJ, Daugherty JR, Arbogast PG, Ray WA. High frequency of use of rofecoxib at greater than recommended doses: cause for concern. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; 13(6): 339-343.
35. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343(21): 1520-1528.
36. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet.* 2005; 365(9458): 475-481.
37. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ.* 2005; 330(7504): 1366.
38. Warner TD, Mitchell JA, Vane JR. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors and cardiovascular events. *Lancet.* 2002; 360(9346): 1700-1701.
39. Hernandez MR, Tonda R, Pino M, Serradell M, Arderiu G, Escolar G. Evaluation of effects of rofecoxib on platelet function in an in vitro model of thrombosis with circulating human blood. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34(4): 297-302.
40. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet.* 2002; 360(9339): 1071-1073.
41. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, McLaughlin JK, Norgard B, Friis S, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2005; 165(9): 978-984.

42. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med.* 2005; 142(7): 481-489.
43. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. Time variations in the risk of myocardial infarction among elderly users of COX-2 inhibitors. *CMAJ.* 2006; 174(11): 1563-1569.
44. Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ.* 2004; 328(7444): 879-883.
45. Culpepper L, Davidson JR, Dietrich AJ, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL. Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(6): 742-749.
46. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA.* 2004; 292(3): 338-343.
47. Leon AC, Marzuk PM, Tardiff K, Teres JJ. Paroxetine, other antidepressants, and youth suicide in New York City: 1993 through 1998. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(7): 915-918.
48. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. *BMJ.* 2004; 329(7456): 34-38.
49. Lenzer J. Secret US report surfaces on antidepressants in children. *BMJ.* 2004; 329(7461): 307.
50. Nelson R. Antidepressant use in children--safe or not? Hiding unfavorable data makes it hard to know. *Am J Nurs.* 2004; 104(8): 25-26.
51. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory (October 15, 2004): "Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications". Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm161679.htm>
52. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory (June 30, 2005): "Suicidality in Adults Being Treated with Antidepressant Medications". Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053169.htm>
53. Aetna IntelliHealth, Harvard Medical School. Health News: FDA warns of suicide risk for Paxil. Disponível em: <http://www.intelihealth.com/IH/ihtIH/EMIHC000/333/8014/466054.html>
54. Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Novel treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63(Suppl 12): 16-22.
55. Hesse LM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. *CNS Drugs.* 2003; 17(7): 513-532.
56. Wichniak A, Brunner H, Ising M, Pedrosa Gil F, Holsboer F, Friess E. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system is related to severity of benzodiazepine withdrawal in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2004; 29(9): 1101-1108.
57. Verdoux H, Bourgeois M. [Short-term sequelae of lithium discontinuation]. *Encephale.* 1993; 19(6): 645-650.

58. Steiger A, Benkert O, Holsboer F. Effects of long-term treatment with the MAO-A inhibitor moclobemide on sleep EEG and nocturnal hormonal secretion in normal men. *Neuropsychobiology*. 1994; 30(2-3): 101-105.
59. Feige B, Voderholzer U, Riemann D, Dittmann R, Hohagen F, Berger M. Fluoxetine and sleep EEG: effects of a single dose, subchronic treatment, and discontinuation in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 26(2): 246-258.
60. D'Aquila PS, Peana AT, Panin F, Grixoni C, Cossu M, Serra G. Reversal of antidepressant-induced dopaminergic behavioural supersensitivity after long-term chronic imipramine withdrawal. *Eur J Pharmacol*. 2003; 458(1-2): 129-134.
61. D'Aquila PS, Panin F, Serra G. Long-term imipramine withdrawal induces a depressive-like behaviour in the forced swimming test. *Eur J Pharmacol*. 2004; 492(1): 61-63.
62. Verster JC, Volkerts ER. Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: a review of the literature. *CNS Drug Rev*. 2004; 10(1): 45-76.
63. Lerman C, Niaura R, Collins BN, et al. Effect of bupropion on depression symptoms in a smoking cessation clinical trial. *Psychol Addict Behav*. 2004; 18(4): 362-326.
64. Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. *Am Fam Physician*. 1997; 56(2): 455-462.
65. Feige B, Voderholzer U, Riemann D, Dittmann R, Hohagen F, Berger M. Fluoxetine and sleep EEG: effects of a single dose, subchronic treatment, and discontinuation in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 26(2): 246-258.
66. Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. *Am Fam Physician*. 1997; 56(2): 455-462.
67. Pace-Schott EF, Gersh T, Silvestri R, Stickgold R, Salzman C, Hobson JA. SSRI treatment suppresses dream recall frequency but increases subjective dream intensity in normal subjects. *J Sleep Res*. 2001; 10(2): 129-142
68. Gervasoni D, Panconi E, Henninot V, et al. Effect of chronic treatment with milnacipran on sleep architecture in rats compared with paroxetine and imipramine. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002; 73(3): 557-563.
69. de Oliveira RA, Cunha GM, Borges KD, et al. The effect of venlafaxine on behaviour, body weight and striatal monoamine levels on sleep-deprived female rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004; 79(3): 499-506.
70. Stolley PD. Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1972; 105: 883-890.
71. Aellig WH. Pindolol - a beta-adrenoceptor blocking drug with partial agonist activity: clinical pharmacological considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 1982; 13(Suppl 2): 187S-192S.
72. Newcomb R, Tashkin DP, Hui KK, Conolly ME, Lee E, Dauphinee B. Rebound hyperresponsiveness to muscarinic stimulation after chronic therapy with an inhaled muscarinic antagonist. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132(1):12-15.
73. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet*. 1988; 1(8585): 554-558.
74. Svedmyr N. Action of corticosteroids on beta-adrenergic receptors. Clinical aspects. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141(2 Pt 2): S31-38.

75. Cochrane GM. Bronchial asthma and the role of beta 2-agonists. *Lung*. 1990; 168 Suppl: 66-70.
76. Svedmyr N. The current place of beta 2-agonists in the management of asthma. *Lung*. 1990; 168 Suppl: 105-110.
77. Mintzer MJ. Asthma therapy: present trends and future prospects. *Compr Ther*. 1990; 16(3): 12-16.
78. Beach R, Young CL, Harkawat R, Gardiner PV, et al. Effect on airway responsiveness of six weeks treatment with salmeterol. *Pulm Pharmacol*. 1993; 6(2): 155-157.
79. Yates DH, Sussman HS, Shaw MJ, Barnes PJ, Chung KF. Regular formoterol treatment in mild asthma. Effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(4 Pt 1): 1170-1174.
80. de Jong JW, van der Mark TW, Koeter GH, Postma DS. Rebound airway obstruction and responsiveness after cessation of terbutaline: effects of budesonide. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153(1): 70-75.
81. Kozlik-Feldmann R, von Berg A, Berdel D, Reinhardt D. Long-term effects of formoterol and salbutamol on bronchial hyperreactivity and beta-adrenoceptor density on lymphocytes in children with bronchial asthma. *Eur J Med Res*. 1996; 1(10): 465-470.
82. Wilding PJ, Clark MM, Osborne J, Bennett JA, Tattersfield AE. Effect of regular terbutaline on the airway response to inhaled budesonide. *Thorax*. 1996; 51(10): 989-992.
83. Bennett JA, Thompson Coon J, Pavord ID, Wilding PJ, Tattersfield AE. The airway effects of stopping regular oral theophylline in patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 45(4): 402-404.
84. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*. 2000; 94(8): 767-771.
85. Farmer P, Pugin J. Beta-adrenergic agonists exert their 'anti-inflammatory' effects in monocytic cells through the IkappaB/NF-kappaB pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000; 279(4): L675-682.
86. van Schayck CP, Cloosterman SG, Bijl-Hofland ID, van den Hoogen H, Folgering HT, van Weel C. Is the increase in bronchial responsiveness or FEV1 shortly after cessation of beta2-agonists reflecting a real deterioration of the disease in allergic asthmatic patients? A comparison between short-acting and long-acting beta2-agonists. *Respir Med*. 2002; 96(3): 155-162.
87. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory: "Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder), Advair Diskus (fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder), Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder)". Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm162678.htm>
88. Knobil K, Yancey S, Kral K, Rickard K. Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART): results from an interim analysis. 69^a Annual International Scientific Assembly of The American College of Chest Physicians, Orlando, EUA, 2003, [CHEST 2003; 124: 335S].

Publicações Científicas

89. U.S. Food and Drug Administration. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program: 2003 Safety Alert - Serevent (salmeterol xinafoate). Disponível em: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/serevent.htm>
90. Health Canada. Advisory 2005-107, October 4, 2005: “Safety information about a class of asthma drugs known as long-acting beta-2 agonists”. Disponível em: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_107_e.html
91. Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *Lancet*. 2005; 366(9493): 1261-1262.
92. Peper A. A theory of drug tolerance and dependence I: a conceptual analysis. *J Theor Biol*. 2004; 229(4): 477-490.
93. Peper A. A theory of drug tolerance and dependence II: the mathematical model. *J Theor Biol*. 2004; 229(4): 491-500.

Antiinflamatórios, infarto do miocárdio, efeito rebote e similitude⁴

[Referência: Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007; 96(1): 67-68. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2006.11.009>.]

Resumo

Neste artigo foram citadas novas evidências do efeito rebote de anti-inflamatórios como causadores de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, descrito em metanálises recentes.

Resultados

Na última edição do periódico *Homeopathy*, eu publiquei um artigo em que descrevi as evidências do princípio da similitude perante os eventos iatrogênicos fatais dos fármacos modernos (ácido acetilsalicílico, rofecoxib, antidepressivos e broncodilatadores de longa duração), estudando o efeito rebote ou reação paradoxal do organismo (ação secundária ou reação vital do modelo homeopático) [1]. Indiretamente, eu mencionei alguns trabalhos que abordavam os antiinflamatórios não esteróides (AINEs) (naproxeno, ibuprofeno e diclofenaco), descrevendo aumento do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) após a suspensão do tratamento [2,3], refletindo os resultados de estudos experimentais [4,5] em que os AINEs estimulavam a adesão plaquetária rebote e a atividade trombínica.

Após o envio da prova final do referido artigo, McGettigan e Henry publicaram uma revisão sistemática de 23 estudos observacionais (17 casos-controle e 6 estudos de coorte) com inibidores seletivos e não-seletivos da COX-2, relatando eventos cardiovasculares (IAM) em uma população de 1,6 milhões de pacientes. Nessa metanálise, o rofecoxib apresentou risco de IAM relacionado à dose, com risco relativo (RR) de 1,33 (IC 95%, 1,00-1,79; 6 estudos) para doses \leq 25mg/d e RR de 2,19 (IC 95%, 1,64-2,91; 7 estudos) para doses $>$ 25mg/d. Dentre as drogas não-seletivas mais antigas, o diclofenaco apresentou o maior risco, RR 1,40 (IC 95%, 1,16-1,70; 9 estudos); meloxicam, RR 1,25 (IC 95%, 1,00-1,55; 3 estudos); e indometacina, RR 1,30 (IC 95%, 1,07-1,60; 6 estudos). Os dados observacionais indicam que o risco foi maior no início do tratamento (primeiros 30 dias) e no primeiro evento cardiovascular. [6]

Em recente estudo de caso-controle (33.309 casos vs. 138.949 controles) para avaliar os riscos de hospitalização com infarto do miocárdio e uso de AINEs [7], os riscos estimados foram os seguintes: rofecoxib, RR 1,36 (IC 95%, 1,18-1,58; 12 estudos); diclofenaco, RR 1,40 (IC 95%, 1,19-1,65; 10 estudos); meloxicam, RR 1,24 (IC 95%, 1,06-1,45; 4 estudos),

⁴ Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007; 96(1): 67-68. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2006.11.009>

indometacina, RR 1,36 (IC 95%, 1,15-1,61; 7 estudos). Em metanálise citada anteriormente [5], Kearney e cols. estudaram os efeitos dos AINEs seletivos e não-seletivos da COX-2 sobre o risco de eventos vasculares graves, por um período de pelo menos quatro semanas de duração (total de 145.373 participantes), analisando dados de 138 estudos randomizados e estimando um RR para o rofecoxib de 1,42 (IC 95%, 1,13-1,78) e para o diclofenaco de 1,63 (IC 95%, 1,12-2,37).

Elaborando uma hipótese fisiopatológica para os eventos cardiovasculares descritos, vale ressaltar alguns aspectos levantados nesses estudos: ocorrem após um curto período de tratamento (< 30 dias); são doses-dependentes (maior RR para doses maiores de rofecoxib); apresentam grande intensidade (eventos cardiovasculares sérios); e independem de uma doença cardiovascular prévia (primeiros eventos cardiovasculares). No estudo do efeito rebote ou reação paradoxal do organismo [8-11], observam-se características semelhantes: é descrito em todas as classes de drogas que utilizam o princípio de ação enantiopático ou antagônico; expressa sintomas de maior intensidade do que os inicialmente suprimidos pela terapêutica contrária (eventos sérios); a reação é rápida, no prazo máximo de 30 dias após a suspensão do medicamento (relacionado com a meia-vida da droga); o efeito é proporcional à intensidade da ação contrária inicial (dose-dependente); o efeito rebote é uma manifestação idiossincrática, não relacionada a distúrbios orgânicos prévios ou fatores de risco (primeiro evento).

Os mecanismos precisos pelos quais os AINEs e inibidores da COX-2 podem aumentar o risco cardiovascular não estão claros: segmentação do endotélio vascular e redução da produção de prostaciclina, supressão da síntese de óxido nítrico, diminuição da neovascularização, abolição da atividade da adrenomedulina e aumento da produção de radicais livres estão implicados. As plaquetas desempenham um papel crucial no desenvolvimento dos eventos cardiovasculares, porque todos os mecanismos anteriores citados também afetam a atividade plaquetária.

Associando ambas as hipóteses (efeito rebote e atividade plaquetária) e considerando o fato que a terapia antiplaquetária com aspirina tem sido associada à redução da mortalidade por eventos vasculares, Serebruany e cols. [12] buscaram determinar o efeito da terapia e da retirada dos AINEs e inibidores da COX-2 sobre a atividade plaquetária. As características das plaquetas de 34 voluntários que não utilizavam aspirina e que estavam recebendo AINEs e inibidores da COX-2 foram comparadas a 138 indivíduos sem drogas (controle). As plaquetas foram avaliadas em dois momentos: ao final de um mês da terapia com AINEs e inibidores da COX-2, e após 14 dias do término do tratamento. Atividade plaquetária durante a terapia com AINEs e inibidores da COX-2 foi semelhante e normal entre os grupos. No entanto, houve um aumento bastante significativo da atividade plaquetária após a retirada de AINEs e inibidores da COX-2. Os autores concluíram que esses dados sugerem que a suspensão da droga, ao invés do tratamento contínuo com AINEs e inibidores da COX-2, pode estar associada à ativação plaquetária rebote, que pode predispor a um maior risco de eventos vasculares.

Assim como o ibuprofeno [13] e outros agentes antiagregantes plaquetários [14], a suspensão dos AINEs anteriormente mencionados pode provocar aumento rebote da

agregação plaquetária, com incremento na formação de trombos e eventos cardiovasculares (IAM).

Considerando o princípio da similitude uma “lei natural”, com sua expressão modulada pelas idiosincrasias humanas (individualização), eu acredito no surgimento de novos eventos iatrogênicos graves secundariamente à utilização de outras drogas enantiopáticas, evidenciando a importância do efeito rebote (reação paradoxal ou reação vital homeopática) na promoção de profundas alterações no equilíbrio orgânico, utilizado pela homeopatia como efeito curativo.

Referências

1. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy*. 2006; 95(4): 229-36.
2. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is associated with an increased risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2472-6.
3. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006; 332 (7553): 1302-8.
4. Andrioli G, Lussignoli S, Ortolani R, Minuz P, Vella F, Bellavite P. Dual effects of diclofenac on human platelet adhesion in vitro. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996; 7(2): 153-6.
5. Andrioli G, Lussignoli S, Gaino S, Benoni G, Bellavite P. Study on paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation*. 1997; 21(5): 519-30.
6. McGettingan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006; 296(13): 1633-44.
7. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006; 27(14): 1657-63.
8. Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinetic Biopharm*. 1993; 21(4): 457-78.
9. Krzyzanski W, Jusko WJ. Mathematical formalism for the properties of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinetic Biopharm*. 1997; 25(1): 107-23.
10. Sharma A, Ebling WF, Jusko WJ. Precursor-dependent indirect pharmacodynamic response model for tolerance and rebound phenomena. *J Pharm Sci*. 1998; 87(12): 1577-84.
11. Hazra A, Krzyzanski W, Jusko WJ. Mathematical Assessment of Properties of Precursor-Dependent Indirect Pharmacodynamic Response Models. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2006; 33(6): 6: 683-717.

Publicações Científicas

12. Serebruany VL, Malinin AI, Bhatt DL. Paradoxical rebound platelet activation after painkillers cessation: missing risk for vascular events? *Am J Med.* 2006; 119(8): 707.e11-6.
13. Goldenberg NA, Jacobson L, Manco-Johnson MJ. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of Ibuprofen. *Ann Intern Med.* 2005; 142(7): 506-9.
14. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004; 110(16): 2361-7.

Outros estudos sobre o assunto

1. Main C, Palmer S, Griffin S, Jones L, Orton V, Sculpher M, et al. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004; 8(40): iii-iv, xv-xvi, 1-141.
2. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(3): 456-459.
3. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006; 27(22): 2667-2674.
4. Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation.* 2007; 115: 2196-2207.
5. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA.* 2008; 299(5): 532-539.
6. Ho PM, Tsai TT, Wang TY, Shetterly SM, Clarke CL, Go AS, et al. Adverse events after stopping clopidogrel in post-acute coronary syndrome patients: Insights from a large integrated healthcare delivery system. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010; 3(3): 303-308.
7. Geraghty OC, Paul NL, Chandratheva A, Rothwell PM. Low risk of rebound events after a short course of clopidogrel in acute TIA or minor stroke. *Neurology.* 2010; 74(23): 1891-1896.
8. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory: network meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342: c7086.
9. Sambu N, Warner T, Curzen N. Clopidogrel withdrawal: is there a “rebound” phenomenon? *Thromb Haemost.* 2011; 105(2): 211-220.
10. Kim YD, Lee JH, Jung YH, Cha MJ, Choi HY, Nam CM, et al. Effect of warfarin withdrawal on thrombolytic treatment in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2011 Feb 14. [Epub ahead of print].

Broncodilatadores, asma fatal, efeito rebote e similitude⁵

[Referência: Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. *Homeopathy*.2007; 96 (2):135-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2007.02.001>.]

Resumo

Neste artigo foram citadas novas evidências do efeito rebote de broncodilatadores como causadores de broncoespasmos fatais, descrito em metanálises recentes.

Resultados

Após a publicação do artigo “Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events” [1], de forma similar às drogas antiinflamatórias não esteróides (AINEs) [2], dois novos importantes estudos foram publicados reforçando a hipótese de que broncodilatadores beta-agonistas de longa ação (LABA) podem aumentar o risco de exacerbações de asma grave ou fatal, como uma consequência dos broncoespasmos paradoxais irreversíveis (efeito rebote da farmacologia moderna ou reação vital do modelo homeopático).

Após incontáveis protestos da classe científica, uma vez que a GlaxoSmithKline apresentou os dados parciais do “Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)” na 69^a Assembléia Científica Anual Internacional do The American College of Chest Physicians (CHEST 2003, Orlando, EUA), afirmando que “a análise interina foi inconclusiva”, os resultados da análise geral dos 26.355 indivíduos randomizados foram publicados em 2006. Revisando a “análise interina”, foram realizadas análises exploratórias de cada evento nas referidas subpopulações, encontrando um aumento significativo de mortes relacionadas a problemas respiratórios (RR 2,16, IC 95% 1,06-4,41) e óbitos relacionados à asma (RR 4,37, IC 95% 1,25-15,34), além de mortes relacionadas à asma ou experiências com risco de vida (RR 1,71, IC 95% 1,01-2,89) em indivíduos que receberam salmeterol *versus* placebo. O desequilíbrio ocorreu em grande parte da subpopulação Africana-Americana (em comparação com indivíduos caucasianos): mortes relacionadas a problemas respiratórios ou experiências com risco de vida (RR 4,10, IC 95% 1,54-10,90) e mortes relacionadas à asma ou experiências com risco de vida (RR 4,92, IC 95% 1,68-14,45) em indivíduos que receberam salmeterol *versus* placebo. [3]

Em 2006, Salpeter e cols. publicaram uma metanálise de 19 estudos randomizados e controlados por placebos envolvendo 33.826 participantes com asma, correspondendo a 16.848 pacientes-ano (a duração média do ensaio foi de seis meses). Aproximadamente, 15% dos participantes eram da raça Africano-Americana. Os β -agonistas de longa duração

⁵ Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007; 96 (2):135-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2007.02.001>

utilizados nos estudos foram salmeterol, formoterol e eformoterol. Durante os ensaios, corticosteróide inalatório foi empregado concomitantemente em aproximadamente 53% dos participantes, em ambos os grupos. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos dos beta-agonistas de longa duração nas exacerbações da asma grave que necessitasse internação, os ataques de asma com risco de vida e as mortes relacionadas à asma. Foram utilizadas as análises de subgrupos para comparar os resultados de salmeterol e formoterol, e para crianças e adultos. [4]

A razão de chances (*odds ratio*, OR) para internação foi de 2,6 (IC 95% 1,6-4,3) para os β -agonistas de longa duração, em comparação ao placebo. Os autores não incluem o estudo SMART nessa análise, porque os investigadores não forneceram informações sobre a hospitalização por asma, apenas as exacerbações com risco de vida. Quando se incluem os dados das exacerbações com risco de vida do SMART, o OR foi de 2,1 (IC 95% 1,5-3,0). O risco de hospitalização foi aumentado com salmeterol (OR 1,7, IC 95% 1,1-2,7), formoterol (OR 3,2, IC 95% 1,7-6,0), crianças (OR 3,9, IC 95% 1,7-8,8) e adultos (OR 2,0, IC 95% 1,0-3,9).

O OR para ataques de asma com risco de vida atribuídos aos β -agonistas de longa duração foi de 1,8 (IC 95% 1,1-2,9), sem diferença significativa entre os ensaios com salmeterol e formoterol, ou entre crianças e adultos. O OR para as mortes por asma foi obtida a partir do estudo SMART (OR 3,5, IC 95% 1,3-9,3, P = 0,013). Em geral, os riscos de exacerbações graves e mortes relacionadas à asma foram aumentados em 2-4 vezes.

Na explicação fisiológica do fenômeno, os autores associam o uso regular de β -agonistas (associados ou não aos corticosteróides inalatórios) com a tolerância aos efeitos das drogas e um agravamento da doença [5-10]. Esse efeito resulta de um mecanismo de retroalimentação negativa do sistema beta-adrenérgico, que é uma resposta adaptativa à estimulação dos receptores. Essa estimulação resulta no desacoplamento e internalização dos receptores, conhecida como “dessensibilização”, seguida por uma diminuição na densidade e na expressão do gene do receptor, que é conhecido como “downregulation” [11]. O uso regular de beta-agonistas causa o aumento da hiperreatividade brônquica, apesar da manutenção de algum grau de broncodilatação. Esses efeitos, junto com uma redução na resposta à subsequente utilização de beta-agonistas de emergência, podem piorar o controle da asma, sem dar nenhum aviso da piora dos sintomas [10,12].

Embora o termo “efeito rebote” não tenha sido utilizado na metanálise, vários estudos têm confirmado que a “hiperreatividade rebote” ocorre após a interrupção da ação dos broncodilatadores (ação primária; efeito enantiopático ou antipático), com “broncoconstrição rebote” (ação secundária, reação vital ou homeostática) e agravamento da asma. [13-16]

Apesar do conhecido efeito protetor do corticosteróide inalatório, os autores avaliaram separadamente os ensaios em que mais de 75% dos participantes estavam recebendo, concomitantemente, corticosteróides inalatórios, encontrando que o risco de hospitalizações estava aumentado duas vezes (OR 2,1, IC 95% 1,3-3,4), evidenciando a importância do efeito rebote na fisiologia orgânica.

Taxas de mortalidade por asma aumentaram no mundo em 1960, quando foram introduzidos no mercado os beta-agonistas inalatórios [17-20], com um incremento na última década desde que os beta-agonistas de longa duração começaram a ser utilizados [21-23].

Nessa metanálise, o aumento absoluto de mortes por asma foi estimado em 0,06-0,07% ao longo de seis meses de tratamento, indicando que beta-agonistas de longa duração causam, aproximadamente, uma morte a cada 1.000 pacientes-anos de uso. Sabendo-se que o salmeterol é um dos medicamentos mais prescritos no mundo, com cerca de 3,5 milhões de adultos utilizando-o nos Estados Unidos em 2004 [24,25], estima-se que o salmeterol pode ser responsável por cerca de 4.000-5.000 mortes relacionadas à asma que ocorrem nos Estados Unidos todos os anos (3,5 milhões de adultos representam, aproximadamente, 20% do total de asmáticos dos Estados Unidos) [26].

Apesar de a asma ser subdiagnosticada e sub ou inadequadamente tratada, cerca de 350 milhões de pessoas apresentam a doença na atualidade [27]. Supondo-se que 10% desta população façam uso dos beta-agonistas de longa duração, de acordo com as diretrizes dos modernos protocolos de tratamento [28], eles devem ser responsáveis por 40.000-50.000 mortes por asma por ano em todo o mundo.

Descrevendo os tristes resultados que o método enantiopático de tratamento pode causar nos indivíduos, em consequência dos efeitos nefastos do efeito rebote ou reação paradoxal do organismo, Samuel Hahnemann enfatiza a importância de se usar o método homeopático no tratamento das doenças crônicas, segundo a lógica aristotélica dedutiva (silogismo hipotético) da “dupla negação” ou “*modus tollens*”:

“Se os médicos tivessem sido capazes de refletir sobre esses tristes resultados do emprego de medicamentos antagônicos, teriam, então, há muito tempo, descoberto a grande verdade: que é justamente, no oposto de tal tratamento antipático dos sintomas da doença que deve ser encontrado o verdadeiro e sólido método de cura. Eles teriam percebido que, assim como uma ação medicamentosa antagônica (medicamento empregado de modo antipático) tem alívio apenas temporário, agravando-se sempre após sua ação, o procedimento oposto, **o emprego homeopático dos medicamentos**, de acordo com a semelhança dos sintomas, deveria, necessariamente, realizar uma cura duradoura e perfeita [...]”. (*Organon*, § 61) [29]

Referências

1. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy*. 2006; 95(4): 229-236.
2. Teixeira MZ. NSAIDs, myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007; 96(1): 67-68.
3. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006; 129(1): 15-26.

4. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med.* 2006; 144(12): 904-912.
5. Kraan J, Koeter GH, vd Mark TW, Sluiter HJ, de Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 76(4): 628-636.
6. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet.* 1990; 336(8728): 1391-1396.
7. Lipworth BJ. Risks versus benefits of inhaled beta 2-agonists in the management of asthma. *Drug Saf.* 1992; 7(1): 54-70.
8. Wahedna I, Wong CS, Wisniewski AF, Pavord ID, Tattersfield AE. Asthma control during and after cessation of regular beta 2-agonist treatment. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148(3): 707-712.
9. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J.* 1994; 7(9): 1602-1609.
10. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med.* 2004; 140(10): 802-813.
11. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(5 Pt 3): S146-153.
12. van Schayck CP, Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, van der Elshout FJ, Van Weel C. Potential masking effect on dyspnoea perception by short- and long-acting beta2-agonists in asthma. *Eur Respir J.* 2002; 19(2): 240-245.
13. Newcomb R, Tashkin DP, Hui KK, Conolly ME, Lee E, Dauphinee B. Rebound hyperresponsiveness to muscarinic stimulation after chronic therapy with an inhaled muscarinic antagonist. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132(1): 12-15.
14. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet.* 1988; 1(8585): 554-558.
15. de Jong JW, van der Mark TW, Koeter GH, Postma DS. Rebound airway obstruction and responsiveness after cessation of terbutaline: effects of budesonide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(1): 70-75.
16. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med.* 2000; 94(8): 767-771.
17. Stolley PD. Asthma mortality. Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1972; 105(6): 883-890.
18. Baagoe KH. [The epidemic of asthma mortality in the 1960's. Aerosol spray as cause of the deaths]. *Ugeskr Laeger.* 1976; 138(44): 2708-2711.
19. Keating G, Mitchell EA, Jackson R, Beaglehole R, Rea H. Trends in sales of drugs for asthma in New Zealand, Australia, and the United Kingdom, 1975-81. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984; 289(6441): 348-351.
20. Mormile F, Chiappini F, Feola G, Ciappi G. Deaths from asthma in Italy (1974-1988): is there a relationship with changing pharmacological approaches? *J Clin Epidemiol.* 1996; 49(12): 1459-1466.

Publicações Científicas

21. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*. 1995; 345(8941): 41-44.
22. Beasley R, Pearce N, Crane J, Burgess C. Beta-agonists: what is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104(2 Pt 2): S18-30.
23. Hussey PS, Anderson GF, Osborn R, Feek C, McLaughlin V, Millar J, et al. How does the quality of care compare in five countries? *Health Aff (Millwood)*. 2004; 23(3): 89-99.
24. Patterns of medication use in the United States 2004. A report from the Slone Survey. Boston: Slone Epidemiology Center at Boston University; 2004. Disponível em: <http://www.bu.edu/slone/SloneSurvey/AnnualRpt/SloneSurveyReport2004.pdf>
25. The World Factbook. United States. Washington, DC: Central Intelligence Agency; 2005.
26. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Program Description. Bethesda, MD: National Institute of Health; 2005.
27. Humbert M. The right tools at the right time. *Chest*. 2006; 130 (1 Suppl): 29S-40S.
28. Denlinger LC, Sorkness CA, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr. Guideline-defining asthma clinical trials of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network and Childhood Asthma Research and Education Network. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(1): 3-11.
29. Hahnemann S. Organon da arte de curar. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.

Antidepressivos, suicidalidade e efeito rebote⁶

[Referência: Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? *Homeopathy*. 2009; 98(2): 114-121. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2009.02.004>.]

Resumo

Samuel Hahnemann, seguindo os passos de Hipócrates na observação minuciosa da natureza humana, advertiu que a aplicação do tratamento paliativo (antipático, enantiopático, contrário ou “alopático”) aos sintomas das doenças crônicas, após uma melhora inicial, poderia provocar sintomas semelhantes e de maior intensidade do que os inicialmente suprimidos, em consequência da reação vital do organismo, entendida por ele como uma capacidade automática e instintiva das sensações e funções orgânicas para retornar ao estado de saúde primordialmente alterado pelos medicamentos enantiopáticos. Utilizando essa reação homeostática do organismo como método curativo, propôs a terapêutica pela similitude, administrando aos pacientes medicamentos que apresentavam a propriedade de despertar sintomas semelhantes aos que se desejavam curar. Embasado em observações empíricas e experimentais, estipulou o mecanismo de ação de qualquer substância medicinal no estado de saúde humano (ação primária da droga, seguida por ação secundária e oposta do organismo), inaugurando a farmacologia homeopática e alertando para as consequências prejudiciais que os medicamentos paliativos de sua época poderiam causar em indivíduos suscetíveis, com o risco de morte, incurabilidade e cronicidade das doenças. Essas iatrogenias podem ser observadas numa infinidade de fármacos modernos, segundo o estudo do efeito rebote ou reação paradoxal do organismo, evidências que venho ressaltando na última década. De forma análoga aos estudos dos antiinflamatórios e broncodilatadores publicados recentemente, vou discorrer neste trabalho sobre as recentes pesquisas que descrevem o aparecimento de ideações e comportamentos suicidas (suicidalidade) após a suspensão ou a descontinuação dos antidepressivos de segunda geração, segundo a hipótese do efeito rebote ou reação paradoxal do organismo.

Introdução

Lei da similitude e racionalidade científica

Ao longo do desenvolvimento da doutrina homeopática, Samuel Hahnemann manteve uma postura científica e experimental, relatando os fenômenos que as substâncias medicinais despertavam no estado de saúde humano e buscando correlações das suas observações com evidências da literatura médica de sua época.

⁶ Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? *Homeopathy*. 2009; 98(2): 114-121. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2009.02.004>

Na “Introdução” da primeira edição do *Organon* (*Organon of rational art of healing*, 1810), discorre sobre centenas de “exemplos de curas homeopáticas acidentais”, com dezenas de substâncias medicinais, descritos por centenas de médicos de todos os tempos, embasando o princípio de cura homeopático em 247 referências bibliográficas de autores diversos.

Assim como em todos os seus estudos, utiliza premissas do pensamento científico moderno (lógica aristotélica) para elaborar a obra que inaugura a homeopatia (*Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar os poderes curativos das substâncias medicinais*) [1], empregando os métodos da analogia e da enumeração das centenas de evidências encontradas na literatura médica e observadas por ele próprio, permitindo que através de “argumentos fortes” pudesse inferir uma “verdade ou lei universal”: *uma substância é capaz de curar sintomas em uma pessoa doente, porque desperta sintomas semelhantes em pessoas sadias*.

Esboça uma explicação fisiológica para esta “lei natural de cura”, separando os fenômenos observados na experimentação humana das diversas substâncias medicinais de sua época em duas classes distintas, “*ação primária* dos medicamentos e *ação secundária ou reação vital* do organismo” (*Organon da arte de curar*, parágrafos 63-65) [2], estipulando um mecanismo de ação universal para os medicamentos, observado nas diversas sensações e funções orgânicas:

“Toda força que atua sobre a vida, todo medicamento afeta, em maior ou menor escala, a força vital causando certa alteração no estado de saúde do Homem por um período de tempo maior ou menor. A isso se chama **ação primária**. [...] A essa ação, nossa força vital se esforça para opor sua própria energia. Tal ação oposta faz parte de nossa força de conservação, constituindo uma atividade automática da mesma, chamada **ação secundária** ou **reação**”. (*Organon*, § 63)

Seguindo essas premissas e empregando a lógica aristotélica indutiva, Hahnemann enuncia o princípio da similitude curativa: *toda substância capaz de despertar determinados sintomas em pessoas sadias (ação direta ou primária da droga) pode ser utilizada para curar sintomas semelhantes em pessoas doentes, segundo o princípio da similitude (ação indireta ou secundária do organismo)*.

Hahnemann utiliza ainda a lógica aristotélica dedutiva “*modus tollens*” (latim para “modo que afirma pela negação” ou “dupla negação” ou “negação do consequente”, que é o nome formal da “prova indireta” ou “hipótese nula” da estatística moderna) para validar a hipótese do tratamento homeopático e da “lei natural da similitude” [3], negando a eficácia do tratamento enantiopático nas doenças crônicas, que se baseia no princípio dos contrários (*contraria contrariis curentur*) e é oposto ao princípio da similitude (*similia similibus curentur*): *para que o princípio da similitude seja válido, seu oposto (princípio dos contrários) não deve ser capaz de curar os sintomas das doenças, chegando mesmo a agravá-los (modus tollens)*.

Seguindo esse raciocínio lógico, ele cita inúmeros exemplos de substâncias empregadas segundo o princípio dos contrários, que causaram agravamento dos sintomas da doença inicialmente suprimidos pelo tratamento enantiopático:

“Jamais, no mundo, os sintomas importantes de uma doença persistente foram tratados com tais paliativos de ação oposta, sem que, ao fim de poucas horas, o estado contrário, a recaída, e mesmo uma evidente agravação do mal ocorressem. Para uma tendência persistente à sonolência diurna, prescrevia-se café, cujo efeito primário é a excitação; quando, porém, seu efeito terminava, a sonolência diurna aumentava. Para o frequente despertar noturno, dava-se ópio - sem levar em conta os demais sintomas da doença - que, em virtude de sua ação primária, produzia um sono anestesiante e entorpecedor; porém, nas noites subsequentes, a insônia se tornava ainda mais forte. Sem considerar os outros sinais mórbidos, prescrevia-se, para casos de diarreia crônica, justamente o ópio, cujo efeito primário é a prisão de ventre, mas que, após breve melhora da diarreia, só servia para torná-la ainda mais grave. As dores violentas e frequentes de toda espécie que podiam ser suprimidas apenas por pouco tempo com o ópio entorpecedor, voltavam, então, agravadas, muitas vezes, de modo insuportável ou sobrevinha outra afecção bem mais séria. Contra a antiga tosse noturna o médico comum não conhece nada melhor do que o ópio, cujo efeito primário é suprimir toda irritação, que talvez ceda na primeira noite, mas que só se agrava mais nas noites subsequentes, sobrevivendo febre e suores noturnos, no caso de insistir-se em suprimi-la mediante doses cada vez maiores desse paliativo. Procurou-se vencer a debilidade da bexiga com sua conseqüente retenção de urina com a tintura de cantáridas, que irrita as vias urinárias pela sua ação antipática contrária, pela qual se efetuou, certamente, a princípio, a eliminação da urina; a seguir, porém, a bexiga se tornou mais insensível e menos contrátil, prestes a ficar paralisada. Com grandes doses de medicamentos purgativos e sais laxativos, que estimulam os intestinos a constantes evacuações, tentou-se curar uma tendência crônica à constipação, mas seus efeitos secundários tornaram os intestinos ainda mais constipados.[...] Em uma palavra, a falsa teoria não se convence, mas a experiência nos ensina de maneira assustadora quantas vezes se agrava uma doença ou se produz algo ainda pior pela ação secundária de tais medicamentos antagônicos (antipáticos)”. (*Organon*, § 59)

Alerta para os graves prejuízos que os tratamentos antipáticos das doenças crônicas podem trazer ao estado de saúde, como “outra doença mais grave ou frequentemente incurabilidade, mesmo perigo de vida e a própria morte”, sem grandes avanços no sentido curativo:

“Se, como é muito natural prever, resultados desagradáveis sobrevêm de tal emprego antipático dos medicamentos, o médico comum imagina, então, que a cada piora da doença é suficiente uma dose mais forte do medicamento, com o que, do mesmo modo, há um alívio apenas passageiro e, quando quantidades cada vez maiores do paliativo se fazem necessárias, segue-se outro mal maior ou, muitas vezes, a incurabilidade, o perigo para a vida e a morte; **nunca, porém, a cura** de um mal há algum tempo ou há muito tempo existente”. (*Organon*, § 60)

Utilizando esse mesmo “*modus tollens*” da lógica aristotélica dedutiva, indicado por Hahnemann no parágrafo abaixo e utilizado em seus escritos para embasar cientificamente o princípio da similitude, eu venho descrevendo nos últimos anos os “tristes resultados” do emprego de medicamentos enantiopáticos modernos [4-10], conforme os conceitos

fármaco-fisiológicos do efeito rebote ou reação paradoxal do organismo (ação secundária ou reação vital do modelo homeopático):

“Se os médicos tivessem sido capazes de refletir sobre esses tristes resultados do emprego de medicamentos antagonicos, teriam, então, há muito tempo, descoberto a grande verdade: que é justamente, no oposto de tal tratamento antipático dos sintomas da doença que deve ser encontrado o verdadeiro e sólido método de cura. Eles teriam percebido que, assim como uma ação medicamentosa antagonica (medicamento empregado de modo antipático) tem alívio apenas temporário, agravando-se sempre após sua ação, o procedimento oposto, **o emprego homeopático dos medicamentos**, de acordo com a semelhança dos sintomas, deveria, necessariamente, realizar uma cura duradoura e perfeita [...]”.

 (*Organon*, § 61)

Reação vital, ação secundária, efeito rebote ou reação paradoxal

A fim de estabelecer a relação com o “efeito rebote ou reação paradoxal” do modelo farmacológico convencional, importa ressaltar aspectos fundamentais da “ação secundária ou reação vital” citados no modelo farmacológico homeopático (*Organon*, parágrafos 59, 64, 69): (1) ocorre apenas em indivíduos suscetíveis, ou seja, que apresentam em sua constituição sintomas semelhantes aos efeitos patogenéticos da substância; (2) independe da substância, da repetição das doses ou do tipo de sintomas (doença); (3) surge após ter cessado a ação primária da substância; (4) sua magnitude é proporcional à intensidade do efeito primário (dose) da substância; (5) produz um estado exatamente oposto e superior em intensidade e/ou duração à ação primária da substância.

Em uma revisão inicial da literatura, Hodding e cols. [11] descrevem distinções conceituais, critérios de avaliação e evidências científicas da “síndrome de abstinência ou suspensão da droga” de alguns fármacos modernos (anticoagulantes, anticonvulsivantes e antipsicóticos, barbitúricos, benzodiazepínicos, cimetidina, clonidina, corticosteróides, opiáceos, propranolol, antidepressivos tricíclicos, etc.). Como em outras revisões recentes, os autores consideram os termos “sintomas da interrupção, suspensão ou descontinuação” como sinônimo de “sintomas rebote”. Eles distinguem o fenômeno rebote ou síndrome de abstinência da evolução natural da doença: “Os sintomas resultantes da interrupção da medicação devem ser distinguidos do reaparecimento dos sintomas da doença ou uma ‘recuperação’ do estado da doença de base, podendo surgir na ausência da ação farmacológica da droga”. Eles mencionam três critérios para certificar um sintoma de abstinência: um ensaio de interrupção gradual versus abrupta da droga; o aparecimento de sintomas mais severos do que os sintomas de base; ou o início dos sintomas nos recém-nascidos cujas mães tinham tomado a droga. A redução gradual das doses destes medicamentos é recomendada quando a terapia deve ser suspensa.

Objetivos

(i) Relacionar as características da reação rebote dos antidepressivos com a reação vital homeopáticos.

(ii) Descrever as evidências científicas que permitam relacionar a suicidalidade ao efeito rebote dos antidepressivos.

Material e Método

Com a intenção de ampliar a compreensão do princípio da similitude, em conformidade com a farmacologia moderna e a lógica científica [4-10], uma revisão da literatura foi realizada, utilizando-se o banco de dados *Medline* e as palavras chaves “antidepressant”, “rebound”, “withdrawal syndrome” e “suicidality”, selecionando os trabalhos mais consistentes e discutindo as evidências científicas descritas de acordo aos ensinamentos de Hahnemann.

Resultados

Antidepressivos e efeito rebote

Da mesma maneira como em outras classes de medicamentos enantiopáticos, os antidepressivos apresentam um efeito rebote dos sintomas da depressão após a interrupção do tratamento (interrupção ou alteração da dose, mesmo em doses únicas, em constituições suscetíveis e/ou drogas de meia-vida curta), com mudanças evidentes nos mediadores envolvidos no processo (sensibilidade do receptor e níveis do neurotransmissor).

Em uma revisão sobre o assunto, Wolfe [12] confirma que os antidepressivos podem causar uma variedade de reações de abstinência (rebote), *iniciando dentro de poucos dias a poucas semanas após a suspensão da droga e persistindo por dias ou semanas*. Ambos os antidepressivos, tricíclicos e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), causam síndromes similares, mais comumente caracterizadas por distúrbios gastrointestinais ou somáticos, distúrbios do sono, flutuações do humor e distúrbios do movimento. O tratamento envolve reiniciar o antidepressivo e retirá-lo de forma gradual. Alguns estudos experimentais confirmam o efeito rebote nas diversas classes de antidepressivos (Tabela 1).

Tabela 1. Exemplos de estudos experimentais que confirmam o efeito rebote dos antidepressivos

Antidepressivos	Tipo de publicação	Resultados ou Conclusões
IMAO	Oniani e cols., 1988 ^[13] Apoio à pesquisa	Após o término da ação do IMAO em gatos (supressão do sono paradoxal e diminuição significativa na vigília), a repercussão seletiva de vigília foi observada no contexto de ausência completa ou parcial de sono paradoxal.
Clomipramina	Kupfer e cols., 1994 ^[14] Ensaio controlado	Efeitos significativos das drogas foram observados em vários parâmetros do sono, demonstrando a supressão dos movimentos rápidos dos olhos (REM) no sono. Em respondedores à droga, foi encontrado um rebote no sono REM significativamente mais rápido e robusto em relação aos não respondedores.
ISRSs	Smith e cols.,	Modelo animal (ratos) utilizado para estudar as mudanças adaptativas nos

Publicações Científicas

	1995 ^[15] Apoio à pesquisa	sistemas de receptores 5-HT(2A) (sistema serotoninérgico, relacionadas aos ISRSs) mostraram que uma única dose forte de Quipazina (agonista do receptor da serotonina) produziu um efeito rebote de antagonismo aos receptores de serotonina, 20 horas após a administração.
Tricíclicos	Wolfe, 1997 ^[12] Revisão	A maioria dos sintomas relacionados à suspensão dos antidepressivos tricíclicos tem sua causa atribuída ao excessivo rebote da atividade colinérgica, após efeito anticolinérgico prolongado sobre os receptores colinérgicos (análogo ao rebote adrenérgico que ocorre após a retirada dos beta-bloqueadores).
Fluoxetina	Borrelli e cols., 1999 ^[16] Ensaio controlado	Durante a fase da droga, os participantes do grupo placebo ganharam peso de forma linear, superior aos do grupo da fluoxetina. Ao contrário do grupo placebo, a descontinuação da droga produziu ganho rebote de peso dose-dependente.
Fluvoxamina Paroxetina	Pace-Schott e cols., 2001 ^[17] Apoio à pesquisa	Diminuição na frequência de sonhos durante o tratamento com ISRSs foi observado em voluntários normais, podendo refletir a supressão do sono REM serotoninérgico, enquanto o aumento no comprimento e na bizarrice dos sonhos durante a interrupção aguda dos ISRSs pode refletir o rebote colinérgico da supressão serotoninérgica.
Imipramina	D'Aquila e cols., 2004 ^[18] Apoio à pesquisa	Os resultados mostraram que animais tratados com imipramina de forma crônica apresentaram comportamentos depressivos rebotes (que pode depender de mudanças na sensibilidade do sistema dopaminérgico mesolímbico), 40 dias após a interrupção do tratamento.
Bupropiona	Lerman e cols., 2004 ^[19] Ensaio controlado	Pacientes que receberam bupropiona são mais propensos a sofrer uma diminuição de sintomas depressivos durante o tratamento ativo, mas também são mais propensos a ter um rebote nos sintomas depressivos quando a droga é interrompida.
Olanzapina	Huang e cols., 2006 ^[20] Apoio à pesquisa	Mudanças nos níveis de mRNA do receptor 5-HT(2A) nos cérebros de ratos após tratamento crônico com olanzapina mostrou um efeito imediato de diminuição da expressão de mRNA do receptor 5-HT(2A), principalmente no hipotálamo, sistema límbico e estriado, enquanto um efeito rebote foi observado 48 horas mais tarde. Correlações entre expressão de mRNA do receptor 5-HT(2A) e ingestão total de alimentos, ganho de peso e na eficiência energética foram observados.

Em recente revisão, Lader [21] ampliou a compreensão da síndrome da descontinuação dos antidepressivos (efeito rebote) com novos dados e estudos: “O fenômeno tem sido postulado estar associado aos sintomas rebote, como um retorno da depressão após a interrupção abrupta. Os sintomas de descontinuação são conhecidos como estando associados à maioria das classes de antidepressivos, desde que a medicação seja interrompida sem a apropriada diminuição gradativa da quantidade e/ou frequência das doses. Acredita-se que os fenômenos associados com a interrupção de quase todos os antidepressivos, incluindo os ISRSs, não resultam na dependência em si, mas em uma redução dos níveis da serotonina (5-HT) intra-sináptica, secundariamente à diminuição dos receptores (‘down-regulation’)

Esta síndrome é caracterizada por sinais e sintomas claramente definidos e quantificados, que se desenvolvem após a descontinuação ou a suspensão de um antidepressivo que está sendo utilizado durante poucas semanas [22]. Tipicamente, os pacientes descrevem sintomas transitórios que começam e atingem o pico dentro de uma semana após a interrupção do tratamento, são de gravidade leve e apresentam um tempo de duração que geralmente dura entre 1-21 dias [23]. Apesar dos dados da literatura mostrar que a

incidência desses leves e auto-limitados sintomas rebote geralmente é menor do que 5% [23,24], dados recentes indicam que pode ocorrer uma grave e incapacitante síndrome de abstinência em até 5% dos pacientes, solicitando alteração imediata da estratégia de manejo nestes indivíduos idiossincráticos [25]. A literatura revela que a paroxetina está associada a uma proporção significativamente maior de reações de privação (~ 5%) do que os outros ISRSs (fluoxetina, por exemplo), com deterioração em vários aspectos da saúde e do funcionamento fisiológico [23,26-29]. A explicação para a diferença provavelmente reflete a longa meia-vida do principal metabólito da fluoxetina, que age como um tamponante natural [30].

Como em outras classes de fármacos [8-10], a reação rebote não é específica para a condição particular (doença) em que a droga está sendo usada e as síndromes de descontinuação dos antidepressivos são semelhantes tanto em incidência, natureza e extensão, tanto em depressão, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social e transtorno obsessivo-compulsivo. De forma análoga, a duração do tratamento não influencia essas reações. [31]

De acordo com esses estudos, a ocorrência do fenômeno rebote com antidepressivos segue premissas semelhantes aos mencionados anteriormente para a ação secundária ou reação vital homeopática: (1) ocorre em uma pequena proporção das pessoas (constituições suscetíveis ou idiossincráticas) [23-29]; (2) independe da droga, do tempo de tratamento, do tipo de sintoma ou da gravidade da doença [11,12,21,31]; (3) surge após ter cessado o efeito enantiopático primário da droga, seja pela suspensão abrupta ou uma ocasional descontinuação das doses [12,21-23]; (4) produz um estado exatamente oposto e superior em intensidade e/ou duração ao efeito da droga [11,12,21]; (5) a magnitude é proporcional ao efeito terapêutico da droga, apresentando respostas mais evidentes em drogas (ou doses) mais eficazes na supressão dos sintomas iniciais da doença [26-30].

Mecanismos neurobiológicos do efeito rebote dos antidepressivos

Em uma revisão sobre os mecanismos neurobiológicos da síndrome da retirada dos antidepressivos, Harvey e cols. [32] propõe uma abordagem molecular preliminar e hipóteses sobre as implicações neuronais da interrupção da medicação, descrevendo as evidências que suportam a associação entre o efeito rebote dos antidepressivos e as perturbações na atividade do glutamato cerebral, e nas sínteses do óxido nítrico e do ácido gama-amino butírico:

“A inapropriada descontinuação ou suspensão dos antidepressivos é uma das principais causas de morbidade em longo prazo durante o tratamento da depressão. Crescentes evidências suportam uma associação entre a doença depressiva e os distúrbios na atividade do glutamato cerebral, e nas sínteses do óxido nítrico e do ácido gama-amino butírico. Modelos animais confirmam igualmente que a supressão na atividade do receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) ou a inibição da via óxido nítrico guanosina monofosfato cíclico, bem como o aumento nos níveis cerebrais de ácido gama-amino butírico podem ser elementos-chave da ação antidepressiva. Em sua maioria, os estudos de imagem demonstram a redução do volume do hipocampo em pacientes com depressão, que pode se agravar com episódios depressivos recorrentes. Modelos pré-clínicos correlacionam esta potencial patologia neurodegenerativa à contínua remodelação sináptica estresse-

evocada, impulsionada principalmente pela liberação de glucocorticóides, glutamato e óxido nítrico. Esse estresse induzido por mudanças estruturais pode ser revertida pelo tratamento antidepressivo. Em pacientes com depressão, a suspensão dos antidepressivos após sua administração crônica está associada a uma resposta ao estresse, bem como as alterações funcionais e neuroquímicas. Dados pré-clínicos mostram também que a retirada do antidepressivo evoca uma resposta ao estresse comportamental, que está associado com o aumento da densidade do receptor NMDA hipocampal, com ambas as respostas dependentes da ativação do receptor NMDA”. [32]

Os sintomas que se seguem à descontinuação do antidepressivo incluem: tonturas, náuseas, distúrbios gastrintestinais, dores de cabeça, instabilidade da marcha, letargia, parestesia, ansiedade, irritabilidade, sonhos vívidos, rebaixamento do humor, etc. Enquanto a extenuação colinérgica pode explicar certos sintomas após a retirada dos antidepressivos tricíclicos, muitos desses sintomas sugerem aumento da excitabilidade dos neurônios serotoninérgicos. Da mesma forma que a interrupção do tratamento crônico com antidepressivos resulta na dessensibilização pré e pós-sináptica dos receptores 5-HT_{1A}, a abrupta inibição da recaptação de 5-HT causará um déficit temporário na disponibilidade de 5-HT intra-sináptico em face dessa diminuição dos receptores, resultando em um padrão comportamental e neuroquímico causado pela perda de inibição 5-HT_{1A}, mediado pelo controle sináptico e um aumento na circulação de 5-HT. [32,33]

Na grave e incapacitante “síndrome de abstinência” (5% dos pacientes) [21], níveis sinápticos elevados de 5-HT podem ser prejudiciais para a função e a integridade neuronal, aumentando a eficácia do receptor de glutamato NMDA cerebral. Reiterando as premissas mencionadas anteriormente, este fenômeno rebote grave será determinado por vários fatores, tais como o perfil farmacológico dos antidepressivos, o tempo e a duração da retirada, se a suspensão ou o abandono do tratamento se repete e quantas vezes, e o impacto da associação dos contribuintes, tais como os inerentes fatores genéticos e ambientais (constituição idiossincrática) [32].

Antidepressivos e suicidalidade rebote

Minha hipótese inicial é que o tratamento enantiopático dos sintomas da depressão com antidepressivos de segunda geração, após a suspensão (descontinuação ou alteração da dose), provoca uma piora significativa dos sintomas da depressão inicialmente suprimidos ou paliados (por exemplo, ideias suicidas, tentativas de suicídio ou comportamentos suicidas), em consequência do efeito rebote ou reação paradoxal do organismo.

Na mais compreensiva metanálise de ensaios clínicos placebos-controlados que se propôs investigar a relação entre antidepressivos e suicidalidade em pacientes pediátricos, Hammad e cols. [34] incluíram todos os estudos submetidos à Food and Drug Administration (FDA). Os dados avaliados foram derivados de 4.582 pacientes em 24 ensaios {23 ensaios realizados em nove empresas farmacêuticas (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, bupropiona, venlafaxina, nefazodona e mirtazapina) e um estudo multicêntrico (TADS) [35] que avaliou apenas a fluoxetina}. Dezesesseis ensaios

estudaram pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), quatro ensaios estudaram pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e quatro ensaios estudaram pacientes com transtorno de ansiedade não-obsessivo-compulsivo (ansiedade não-TOC). Apenas 20 estudos foram incluídos na análise da relação de risco de suicídio, porque quatro ensaios não tiveram eventos nos grupos droga ou placebo. O estudo multicêntrico (TADS) foi o único ensaio individual que mostrou uma razão de risco (RR) estatisticamente significativa (RR 4,62; IC 95% 1,02-20,92). A razão de risco global para os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) nos ensaios de depressão foi de 1,66 (IC 95%, 1,02-2,68) e para todas as drogas para todas as indicações foi de 1,95 (IC 95% 1,28-2,98). A diferença de risco (DR) global para todos os fármacos dentro de todas as indicações foi de 0,02 (IC 95% 0,01-0,03). A FDA concluiu que esses medicamentos apresentam um aumento de duas vezes nos riscos de comportamentos e ideias suicidas (4% vs. 2% placebo), um risco moderadamente aumentado de suicidalidade.

Em uma recente metanálise [36] que avaliou a eficácia do tratamento antidepressivo para distúrbios pediátricos e os riscos de suicidalidade relatados (ocorrência de ideação suicida, tentativa de suicídio ou comportamento suicida), foram selecionados 27 ensaios clínicos controlados e randomizados de tratamento com antidepressivos em crianças (TDM = 15; TOC = 6; ansiedade não-TOC = 6), e as diferenças de risco (DR) para a resposta ao tratamento e para a suicidalidade foram estimadas pelo método de efeito aleatório. O conjunto das DRs nas taxas das medidas primárias de resposta (resposta ao tratamento e as variáveis de escala identificadas prospectivamente para avaliar a mudança nos sintomas desde o início até o final do tratamento) favoreceu significativamente os antidepressivos para TDM (DR 11,0%; IC 95% 7,1-14,9%), TOC (DR 19,8%; IC 95% 13,0-26,6%) e ansiedade não-TOC (DR 37,1%; IC 95% 22,5-51,7%). Embora tenha ocorrido aumento na DR de ideias e tentativas de suicídio em todos os ensaios e indicações para a droga *versus* placebo [DR 0,7%; IC 95% 0,1-1,3% (número necessário para causar danos, 143, IC 95% 77-1000)], as DRs agrupadas dentro de cada indicação não foram estatisticamente significativas: TDM (DR 0,9%; IC 95% -0,1-1,9%), TOC (DR 0,5%; IC 95% -1,2-2,2%) e ansiedade não-TOC (DR 0,7%; IC 95% -0,4-1,8%). Não ocorreram suicídios completos. A análise estratificada por idade mostrou que para crianças menores de 12 anos com TDM, apenas a fluoxetina mostrou algum benefício terapêutico perante o placebo. Com o placebo como ponto de referência, os antidepressivos são eficazes para TDM pediátrica, TOC e ansiedade não-TOC, embora os efeitos sejam mais fortes em ansiedade não-TOC, intermediários em TOC e mais modestos em TDM. A relação entre as taxas de suicidalidade emergente, grupos de antidepressivos (*verum* e placebo) e tipos de transtornos podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2. Relação entre as taxas de suicidalidade emergente, grupos de antidepressivos (*verum* e placebo) e tipos de transtornos [36]

Drogas (Grupo de ensaios)	Risco de Suicidalidade Nº Eventos/Total (%)		Diferença de Risco % (IC 95%)
	<i>Verum</i>	Placebo	
Transtorno Depressivo Maior (TDM)			
Fluoxetina	17/287 (6)	11/289 (4)	2 (-3 to 6)
Paroxetina	12/377 (3)	4/285 (1)	2 (-1 to 4)

Publicações Científicas

Sertralina	5/189 (3)	2/184 (1)	2 (-1 to 4)
Citalopram/ Escitalopram	11/348 (3)	9/338 (3)	-0 (-3 to 2)
Venlafaxina	8/182 (4)	0/179 (0)	4 (1 to 8)
Nefazodona	0/279 (0)	0/189 (0)	0 (-1 to 1)
Mirtazapina	1/170 (1)	0/89 (0)	1 (-2 to 3)
Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)			
Fluoxetina	1/86 (1)	0/46 (0)	1 (-4 to 6)
Fluvoxamina	2/57 (4)	0/53 (0)	4 (-2 to 9)
Paroxetina	1/99 (1)	0/107 (0)	1 (-2 to 4)
Sertralina	0/120 (0)	1/123 (1)	-1 (-4 to 2)
Transtorno Ansiedade não-TOC			
Fluoxetina	0/37 (0)	0/37 (0)	0 (-5 to 5)
Fluvoxamina	0/63 (0)	0/65 (0)	0 (-3 to 3)
Paroxetina	3/165 (2)	0/156 (0)	2 (-1 to 4)
Sertralina	0/11 (0)	0/11 (0)	0 (-16 to 16)
Venlafaxina	3/297 (1)	1/313 (0)	1 (-1 to 2)

Em uma conclusão semelhante à análise da FDA [34], os autores encontraram um aumento no risco total de suicidalidade (ideações suicida e tentativas de suicídio) associados ao tratamento antidepressivo. As estimativas combinadas das diferenças de risco (DR) foram menores que as do relatório da FDA que utilizou efeitos aleatórios ao invés de modelos de efeitos fixos para combinar os estudos e também porque nessa análise foram incluídos sete estudos adicionais não contemplados no relatório da FDA (quando os dados foram reanalisados utilizando modelos de efeitos fixos, os resultados foram mais semelhantes aqueles da FDA). Os autores defendem o seu método de análise, porque eles não assumem que existe um efeito comum em todos os estudos, incluindo estudos em que não houve eventos em qualquer célula. Entretanto, na análise da FDA, de um total de 24 estudos selecionados apenas quatro ensaios (17% dos ensaios totais) foram excluídos da relação de risco (RR) de cálculo, porque não havia eventos em qualquer dos seus grupos, enquanto os 24 ensaios foram utilizados para a diferença de risco (DR) de cálculo (4% vs. 2%), encontrando “um risco moderadamente aumentado de suicidalidade”.

Na análise convencional [37], vários fatores podem ter contribuído para as altas taxas de suicídio em ensaios clínicos randomizados com antidepressivos: (1) o recrutamento de indivíduos profundamente deprimidos no início de um episódio, quando os riscos de suicídio é especialmente alto; (2) seleção de pacientes deprimidos menos responsivos ao tratamento; (3) acompanhamento intensivo de eventos adversos, incluindo pensamentos suicidas; (4) atraso típico dos efeitos dos antidepressivos; (5) falta evidente de um efeito de redução do risco de suicídio do tratamento antidepressivo em curto prazo; (6) não reconhecimento de estados mistos ou psicóticos induzidos pelos antidepressivos, particularmente em transtornos bipolares não diagnosticados; e (7) aumento da taxa (eventos por tempo) com base na identificação de eventos suicidas em amostras de tempo curto no início da doença depressiva aguda.

Aspectos importantes discutidos na última metanálise [36] podem estar relacionados com a hipótese provável de síndrome de abstinência ou efeito rebote, que eu discutirei a seguir: (a) análise por estratificação etária mostrou que para adolescentes com TDM apenas a

fluoxetina mostrou benefício terapêutico em relação ao placebo, sendo relacionado à maior eficácia da droga em vista de sua meia-vida longa (mais de cinco dias); (b) entre os participantes adolescentes tratados com placebo, o risco de suicidalidade foi maior em ensaios TDM quando comparados a ensaios ansiedade não-TOC (OR 9,9; IC 95% 1,6-406,3) e ensaios TOC (OR 5,8; IC 95% 0,9-237); semelhante à análise da FDA, (c) o estudo multicêntrico (TADS), que avaliou apenas a fluoxetina em TDM, mostrou uma diferença maior risco de suicidalidade (DR 7%; IC 95% 1-12%).

A epidemiologia, a evolução clínica e a terapêutica antidepressiva para TDM apresentam outros aspectos relevantes para a discussão da relação entre suicidalidade e efeito rebote (sintomas de suspensão) [38]: (d) pensamentos e tentativas suicidas são mais comuns em adolescentes deprimidos (35-50% tentará suicídio e 2-8% completará o suicídio em mais de uma década); (e) o risco de surgimento de novos comportamentos suicidas é maior nas primeiras duas semanas de tratamento e em adolescentes com o primeiro episódio de depressão (86% de todos os participantes do TADS); (f) em comparação com adultos, jovens que fazem uso de antidepressivos têm um risco aumentado de ativação comportamental, hipomania ou mania, e novos pensamentos e comportamentos suicidas; (g) um antidepressivo não deve ser interrompido abruptamente, pois sintomas de suspensão dos antidepressivos podem ser graves; (h) o aumento do risco de comportamento suicida com qualquer antidepressivo é maior se as doses forem aumentadas ou diminuídas.

Importa ressaltar que os eventos adversos avaliados nessas metanálises [34,36] foram apenas aqueles que ocorreram durante o período inicial de tratamento duplo-cego (4-16 semanas) ou após um dia do final desse período, subestimando o efeito rebote das drogas antidepressivas com meia-vida maior que 24 horas (fluoxetina, por exemplo). Por definição [11,12,21], os efeitos rebote do organismo mais evidentes ocorrem após a suspensão do tratamento enantiopático, com a diminuição ou a eliminação da concentração sérica das drogas e a conseqüente desocupação dos receptores (parcial ou total), permitindo a manifestação da reação paradoxal do organismo no sentido de retorno à homeostase inicial alterada pelo fármaco, produzindo sintomas com intensidade superior aos sintomas inicialmente suprimidos pelas drogas paliativas. Como podemos observar a real magnitude do fenômeno rebote se o período mínimo de metabolização da droga (meia-vida) não foi considerado?

Os aspectos mencionados anteriormente suportam a hipótese fisiopatológica que relaciona a exacerbação dos sintomas depressivos (suicidalidade) com o efeito rebote (ação secundária ou reação vital) do organismo, após a suspensão do antidepressivo. (Tabela 3)

Tabela 3. Relações entre as premissas do efeito rebote (reação vital) e os aspectos mencionados nos estudos sobre o risco de suicídio com drogas antidepressivas.

Efeito rebote ou reação paradoxal	Risco de suicidalidade com antidepressivos
(1) ocorre em uma pequena proporção das pessoas (constituições suscetíveis ou idiossincráticas).	(f) em comparação com adultos, jovens que fazem uso de antidepressivos têm um risco aumentado de ativação comportamental, hipomania ou mania, e novos pensamentos e comportamentos suicidas.

Publicações Científicas

(2) independe da droga, do tempo de tratamento, do tipo de sintoma ou da gravidade da doença.	(e) o risco de surgimento de novos comportamentos suicidas é maior nas primeiras duas semanas de tratamento e em adolescentes com o primeiro episódio de depressão.
(3) surge após ter cessado o efeito enantiopático primário da droga, seja pela suspensão abrupta ou uma ocasional descontinuação das doses.	(h) o aumento do risco de comportamento suicida com qualquer antidepressivo é maior se as doses forem aumentadas ou diminuídas; (g) um antidepressivo não deve ser interrompido abruptamente, pois sintomas de suspensão dos antidepressivos podem ser graves.
(4) produz um estado exatamente oposto e superior em intensidade e/ou duração ao efeito da droga.	(d) pensamentos e tentativas suicidas são mais comuns em adolescentes deprimidos; (b) entre os participantes adolescentes tratados com placebo, o risco de suicidalidade foi maior em ensaios TDM quando comparados a ensaios ansiedade não-TOC e ensaios TOC.
(5) a magnitude é proporcional ao efeito terapêutico da droga, apresentando respostas mais evidentes em drogas (ou doses) mais eficazes na supressão dos sintomas iniciais da doença.	(a) para adolescentes com TDM apenas a fluoxetina mostrou benefício terapêutico em relação ao placebo, sendo relacionado à maior eficácia da droga em vista de sua meia-vida longa; (c) o estudo multicêntrico (TADS), que avaliou apenas a fluoxetina em TDM, mostrou uma diferença de risco maior para suicidalidade.

Em 02/05/2007, avaliando o risco para outras faixas etárias, a FDA propôs que todos os fabricantes de medicamentos antidepressivos incluíssem “tarja preta” em seus produtos, alertando sobre os riscos de aumento de suicídio em adultos jovens (18-24 anos) durante o início do tratamento (1-2 meses). A agência chegou a essas conclusões após uma ampla revisão de 295 ensaios com antidepressivos que incluiu mais de 77.000 pacientes adultos com transtorno depressivo maior (TDM) e outros distúrbios psiquiátricos. A análise não encontrou nenhum aumento do risco de suicídios completos em pacientes que tomaram os medicamentos, mas 21 tentativas de suicídio foram registradas entre os 3.810 participantes com 18-24 anos após tomar a droga, que representa uma porcentagem de 0,55% (para cada mil pessoas tratadas com antidepressivos, cinco vão apresentar suicidalidade), o dobro do risco em adultos da mesma idade que tomaram placebo. [39]

Se as estimativas atuais indicam que três milhões de americanos nessa faixa etária receberam pelo menos uma prescrição de antidepressivos no ano passado, podemos inferir que 16.500 adultos jovens tratados com antidepressivos nos EUA irão apresentar pensamentos ou comportamentos suicidas.

Discussão

De forma análoga aos antiinflamatórios não esteróides (AINEs) [9] e aos broncodilatadores de ação prolongada (LABA) [10], no presente estudo foram levantadas novas evidências da relação entre antidepressivos e suicidalidade mencionada anteriormente [8].

A explicação mais comum para esse fenômeno é atribuída à “síndrome da ativação”, na qual o antidepressivo produziria, no início do tratamento, melhora psicomotora antes da melhora do humor, propiciando a execução do ato suicida, mas essa hipótese não se aplica

a todos os estudos, porque a tendência suicida foi observada durante todo tratamento, principalmente quando a dose é alterada.

Também tem sido postulado que a serotonina (5-HT) é um modulador da homeostase entre dopamina, noradrenalina e ácido amino butírico (GABA), mediadores dos processos do pensamento, da ansiedade e do humor, respectivamente. Quando essa homeostase é perturbada, surge a depressão. O mecanismo de ação terapêutica das drogas serotoninérgicas (ISRSs) envolve uma alteração no sistema 5-HT e a inibição da bomba de captação neuronal da serotonina, restabelecendo a homeostase. A plethora dos substratos biológicos, receptores e vias serotoninérgicas são candidatos à mediação das ações terapêuticas dos ISRSs e seus efeitos colaterais. Uma hipótese para explicar esses efeitos colaterais imediatos é o aumento da serotonina em subtipos específicos de receptores 5-HT e em regiões distintas do corpo onde processos fisiológicos relevantes são regulados. [40]

Em 5% dos pacientes [21] esse estresse induzido por mudanças neuroquímicas pode promover eventos com implicações insidiosas e malignas para o desfecho da depressão, em consequência do aumento da atividade do glutamato cerebral e da síntese do óxido nítrico, além da diminuição dos níveis do ácido amino butírico. Essas perturbações alteram a expressão de proteínas de resiliência celular e a plasticidade sináptica, alterando a resposta neuronal [32].

Anteriormente, eu postulei a hipótese de que a suicidalidade, observada no início da descontinuação do tratamento com ISRSs em indivíduos com TDM e mais suscetíveis à ação primária desses medicamentos (verificada pela evidente ação enantiopática inicial na palição dos sintomas depressivos), assim como após a suspensão ou alteração ocasional na dose diária da droga, é resultado da reação vital ou efeito rebote do organismo, que promove uma diminuição dos níveis de 5-HT intra-sinápticos após uma plethora inicial.

Contra-argumentando essa possível hipótese, Jeffrey e cols. discorrem na última metanálise [36]: “Embora tenha havido alguma especulação de que uma emergente ideação suicida/ tentativa de suicídio pode ser induzida por efeitos da suspensão particularmente encontrados nos medicamentos com meia-vida curta, nós não encontramos essa associação quando comparamos o risco de ideação suicida/ tentativa de suicídio na fluoxetina, um medicamento com uma meia-vida maior (cinco dias) do que as outras drogas (todas substancialmente inferior a 24 horas) ($P = 0,58$). Além disso, o risco de eminente ideação suicida/ tentativa de suicídio não parece ser uma consequência da falta de eficácia, na medida em que o tamanho do risco é semelhante para a ansiedade e para a depressão em adolescentes, mesmo que os antidepressivos sejam mais eficazes para a ansiedade do que para a depressão”.

O desconhecimento das premissas do efeito rebote induziu os autores à análise incorreta mencionada acima: a magnitude do efeito rebote (“o estudo multicêntrico TADS, que avaliou apenas a fluoxetina em TDM, mostrou uma diferença de risco maior para suicidalidade”) é proporcional à efetividade da droga (“para adolescentes com TDM apenas a fluoxetina mostrou benefício terapêutico em relação ao placebo, sendo relacionado à maior eficácia da droga em vista de sua meia-vida longa”) e não à “falta de

eficácia” como os autores supõem. Deste modo, um longo período de observação após a suspensão da fluoxetina deve ser considerado, caso queiramos avaliar a verdadeira magnitude do efeito rebote.

Apesar da baixa eficácia dos antidepressivos no TDM (“*em relação ao placebo, os efeitos dos antidepressivos são mais fortes nos transtornos de ansiedade não-TOC, intermediários em TOC e mais modestos em TDM*”), podemos relacionar o maior risco de suicídio observado nesse grupo (“*entre os participantes adolescentes tratados com placebo, o risco de suicidalidade foi maior em ensaios TDM quando comparados a ensaios ansiedade não-TOC e ensaios TOC*”) ao fato de que os sintomas suicidas são mais comuns em TDM e raros em outros distúrbios analisados (TOC e ansiedade não-TOC). Como nas premissas mencionadas anteriormente, “*a magnitude do efeito rebote é proporcional ao efeito terapêutico da droga, apresentando respostas mais evidentes em drogas (ou doses) mais eficazes na supressão dos sintomas iniciais da doença*”.

Em outras palavras, o efeito grave e incapacitante da síndrome da suspensão do antidepressivo (ação secundária ou efeito rebote do organismo) somente poderá ser observado nas constituições suscetíveis ao efeito enantiopático do medicamento e quando os sintomas da doença são eficazmente suprimidos pela ação primária do paliativo. Dessa forma, não será observado em doenças (TOC e ansiedade não-TOC) em que não existe uma relação direta e forte entre os sintomas naturais da doença (suicidalidade) e a ação contrária da droga (anti-suicidalidade). Esta necessidade de estimular a reação vital (“se não houver na natureza um estado que seja exatamente o oposto da ação primária”) foi enunciada por Hahnemann há duzentos anos:

“Durante a ação primária dos agentes mórbidos artificiais (medicamentos) sobre nosso organismo sadio, nossa força vital (como se conclui dos exemplos seguintes), parece conduzir-se de maneira meramente suscetível (receptiva, por assim dizer, passiva) e então, como que obrigada, parece permitir as sensações do poder artificial exterior que age sobre ela e que modifica seu estado de saúde, mas, então, é como se recobrasse o ânimo e, ante esse efeito (**ação primária**) recebido a) parece produzir um estado exatamente oposto (**ação secundária, reação**), no caso de tal estado existir no mesmo grau em que o efeito (**ação primária**) do agente morbífico artificial ou potência medicamentosa atuou sobre ela e proporcional à sua própria energia - ou, b) se não houver na natureza um estado que seja exatamente o oposto da ação primária, ela parece esforçar-se em fazer valer seu poder superior, extinguindo a alteração nela causada pelo agente exterior (através do medicamento), restabelecendo seu estado normal (**ação secundária, ação curativa**)”.

(*Organon*, § 64)

Para confirmar essa relação de causalidade entre suicidalidade e efeito rebote do antidepressivo, descrito em estudos anteriores para outros sintomas depressivos, novos ensaios clínicos devem ser realizados, priorizando as alterações iniciais de humor (ação primária) e os efeitos colaterais (ação secundária) que podem acontecer num período mais longo após a suspensão dos medicamentos, de modo que o efeito rebote (ação secundária) do organismo possa se manifestar plenamente. Nesse processo, é importante enfatizar a vigilância sobre a descontinuação ocasional das doses.

Comparativamente aos estudos de outras drogas como os antiinflamatórios não esteróides (AINEs) [9] e os broncodilatadores β -agonistas de longa duração (LABA) [10], algumas analogias com o fenômeno rebote dos antidepressivos podem ser descritas:

(i) Sintomas rebote são muito mais intensos do que os sintomas inicialmente suprimidos pela ação primária do medicamento enantiopático;

(ii) Apesar de atingirem uma pequena percentagem de indivíduos (constituições idiossincráticas), os eventos rebotes fatais assumem importância epidêmica quando se considera o grande consumo de medicamentos pela população: β -agonistas de longa duração (LABA) causam cerca de uma morte a cada 1.000 pacientes-ano-uso, ou seja, 4.000-5.000 mortes por ano devido à broncoconstrição fatal apenas nos EUA; ISRSs causam cerca de cinco casos de suicidalidade a cada 1.000 adultos jovens pacientes-ano-uso, ou seja, 16.500 casos de pensamentos ou comportamentos suicidas por ano apenas nos EUA.

(iii) Em estudos placebos-controlados, o risco de eventos isquêmicos fatais foi 3,4 vezes maior após a suspensão da aspirina, 1,52 vezes maior após a suspensão dos AINEs e 1,67 vezes maior após a suspensão do rofecoxib; o risco de broncoconstrições fatais foi 2-4 vezes maior após a suspensão dos LABA; o risco de suicidalidade foi 6 vezes maior após a suspensão dos ISRSs de meia-vida curta.

(iv) O tempo de manifestação das reações paradoxais, após a suspensão do tratamento, não variou entre as diferentes classes de drogas: 10 dias para a aspirina, 14 dias para os AINEs, 9 dias para o rofecoxib e 7 dias para os antidepressivos.

(v) A duração do fenômeno rebote permaneceu por até 30 dias com o rofecoxib e por até três semanas com os antidepressivos.

(vi) A duração do tratamento não mostrou relação direta com a manifestação do efeito rebote.

(vii) Medicamentos com efeitos enantiopáticos mais intensos, suprimindo os sintomas primários da doença de forma mais eficaz, manifestam reação paradoxal proporcionalmente maior.

Referências

1. Hahnemann S. Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar os poderes curativos das drogas. *Rev Homeopatia (São Paulo)*. 1994; 59 (3-4): 32-65.
2. Hahnemann S. Organon da arte de curar. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.
3. Mittelstaedt P, Weingartner P. *Laws of nature*. [Are the laws of logic laws of nature?, Part I, pages 27-47]. Springer Berlin Heidelberg, 2005.

4. Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998.
5. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Br Homeopath J.* 1999; 88(3): 112-120.
6. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses.* 2003; 60(2): 276-283.
7. Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy.* 2005; 94(4): 265-266.
8. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy.* 2006; 95(4): 229-236.
9. Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 2007; 96(1): 67-68.
10. Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 2007; 96(2): 135-137.
11. Hodding GC, Jann M, Ackerman IP. Drug withdrawal syndromes – A literature review. *West J Med.* 1980; 133: 383-391.
12. Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. *Am Fam Physician.* 1997; 56(2): 455-462.
13. Oniani TN, Akhvlediani GR. Influence of some monoamine oxidase inhibitors on the sleep-wakefulness cycle of the cat. *Neurosci Behav Physiol.* 1988; 18(4): 301-306.
14. Kupfer DJ, Pollock BG, Perel JM, Miewald JM, Grochocinski VJ, Ehlers CL. Effect of pulse loading with clomipramine on EEG sleep. *Psychiatry Res.* 1994; 54(2): 161-75.
15. Smith RL, Barrett RJ, Sanders-Bush E. Neurochemical and behavioral evidence that quipazine-ketanserin discrimination is mediated by serotonin_{2A} receptor *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 275(2): 1050-1057.
16. Borrelli B, Spring B, Niaura R, Kristeller J, Ockene JK, Keuthen NJ. Weight suppression and weight rebound in ex-smokers treated with fluoxetine. *J Consult Clin Psychol.* 1999; 67(1): 124-31.
17. Pace-Schott EF, Gersh T, Silvestri R, Stickgold R, Salzman C, Hobson JA. ISRS treatment suppresses dream recall frequency but increases subjective dream intensity in normal subjects. *J Sleep Res.* 2001; 10(2): 129-142.
18. D'Aquila PS, Panin F, Serra G. Long-term imipramine withdrawal induces a depressive-like behaviour in the forced swimming test. *Eur J Pharmacol.* 2004; 492(1): 61-63.
19. Lerman C, Niaura R, Collins BN, et al. Effect of bupropion on depression symptoms in a smoking cessation clinical trial. *Psychol Addict Behav.* 2004; 18(4): 362-366.
20. Huang XF, Han M, Huang X, Zavitsanou K, Deng C. Olanzapine differentially affects 5-HT_{2A} and 2C receptor mRNA expression in the rat brain. *Behav Brain Res.* 2006; 171(2): 355-362.
21. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs.* 2007; 67(12): 1657-1663.
22. Schatzberg A, Haddad P, Kaplan E, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry.* 1997; 58(Suppl. 7): 5-10.
23. Tamam L, Ozpoyraz N. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review. *Adv Ther.* 2002; 19(1): 17-26.

24. Price J, Waller P, Wood S, MacKay AV. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol.* 1996; 42(6): 757-763.
25. Haddad P, Anderson I, Rosenbaum JF. Antidepressant discontinuation syndromes. In: Haddad P, Dursun S, Deakin B, editors. *Adverse syndromes and psychiatric drugs.* Oxford: Oxford University Press, 2004: 184-205.
26. Weller I. Report of the Committee on Safety of Medicines Expert Working Group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. London: London Stationery Office, 2005.
27. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomised clinical trial. *Biol Psychiatry.* 1998; 44(2): 77-87.
28. Hindmarch I, Kimber S, Cockle S. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000; 15(6): 305-318.
29. Judge R, Parry M, Quail D, Jacobson JG. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17(5): 217-225.
30. Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J, et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 1998; 18(3): 193-197.
31. Baldwin D, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007; 10(1): 73-84.
32. Harvey BH, Retief R, Korff A, Wegener G. Increased hippocampal nitric oxide synthase activity and stress responsiveness after imipramine discontinuation: role of 5HT 2A/C-receptors. *Metab Brain Dis.* 2006; 21(2-3): 211-220.
33. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol.* 1996; 16(5): 356-362.
34. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(3): 332-339.
35. March J, Silva S, Petrycki S, et al. Treatment for adolescents with depression study team. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292(7): 807-820.
36. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2007; 297(15): 1683-1696.
37. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicidal risk in antidepressant drug trials. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(3): 246-248.
38. Dopheide, JA. Recognizing and treating depression in children and adolescents. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63(3): 233-243.
39. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory (May 2, 2007): "FDA proposes new warnings about suicidal thinking, behavior in young adults who take antidepressant medications". Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108905.htm>

Publicações Científicas

40. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *ProgNeuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27(1): 85-102.

Estatinas, complicações vasculares, efeito rebote e similitude⁷

[Referência: Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2010; 99(4): 255-262. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2010.01.001>.]

Resumo

Em vista de suas indicações crescentes na prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares, as estatinas são amplamente consumidas hoje em dia. Além de reduzir a biossíntese do colesterol, as estatinas produzem efeitos vasculoprotetores (efeitos pleiotrópicos) que incluem a melhoria da função endotelial, o aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico e das propriedades antioxidantes, a inibição das respostas inflamatórias e trombogênicas, a estabilização das placas ateroscleróticas, dentre outros. No entanto, estudos recentes sugerem que a suspensão do tratamento com estatinas provoca uma deterioração rebote nessa função vascular, com aumento da morbidade e da mortalidade em pacientes com doenças vasculares. Da mesma forma que outras classes de medicamentos paliativos modernos, este efeito paradoxal do organismo é o mesmo que a ação secundária ou reação vital descrita por Samuel Hahnemann e utilizada na homeopatia como resposta terapêutica. Nesta revisão, são trazidas as evidências do efeito rebote das estatinas que suportam o princípio da similitude curativa.

Introdução

Aplicando a lógica aristotélica dedutiva “*modus tolens*” ou “prova indireta” na justificativa científica do tratamento homeopático, Samuel Hahnemann atribui à “cura pela semelhança de sintomas” (princípio da similitude) a qualidade de “lei terapêutica da natureza”, afirmando que após um alívio de curto prazo do tratamento enantiopático (contrário, antipático, antagonico, paliativo) segue-se um agravamento da doença original **em todos os casos sem exceção** (*Organon da arte de curar*, parágrafos 55-61) [1]:

“Se os médicos tivessem sido capazes de refletir sobre esses tristes resultados do emprego de medicamentos antagonicos, teriam, então, há muito tempo, descoberto a grande verdade: que é justamente, no oposto de tal tratamento antipático dos sintomas da doença que deve ser encontrado o verdadeiro e sólido método de cura [...]”. (*Organon*, § 61)

Na explicação fisiológica desse fenômeno, ele afirma que uma “ação secundária ou reação” ocorre automaticamente após a “ação primária” de **todo medicamento** (*Organon*, parágrafos 63-69):

“Toda força que atua sobre a vida, todo medicamento afeta, em maior ou menor escala, a força vital causando certa alteração no estado de saúde do Homem por um período de

⁷ Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2010; 99(4): 255-262. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2010.01.001>

tempo maior ou menor. A isso se chama **ação primária**. [...] A essa ação, nossa força vital se esforça para opor sua própria energia. Tal ação oposta faz parte de nossa força de conservação, constituindo uma atividade automática da mesma, chamada **ação secundária** ou **reação**". (*Organon*, § 63)

"[...] A mão que é banhada em água quente, a princípio fica muito mais quente do que a outra não banhada (ação primária); porém, após ser retirada da água quente e estar completamente enxuta novamente, torna-se fria depois de algum tempo e, finalmente, muito mais fria do que a outra (ação secundária). Depois de aquecida por um intenso exercício físico (ação primária), a pessoa é atingida por frio e tremores (ação secundária). Para quem ontem se aqueceu com bastante vinho (ação primária), hoje qualquer ventinho é muito frio (ação oposta do organismo ou secundária). Um braço mergulhado por tempo muito longo em água muito fria é, a princípio, muito mais pálido e frio (ação primária) do que o outro; porém, fora da água e enxuto, torna-se, a seguir, não apenas mais quente do que o outro, mas também vermelho, quente e inflamado (ação secundária, reação da força vital). À ingestão de café forte, segue-se uma superexcitação (ação primária); porém, um grande relaxamento e sonolência (reação ou ação secundária) permanecem por algum tempo se não continuarem a ser suprimidos através de mais café (paliativo, de curta duração). Após o sono profundo e entorpecedor produzido pelo ópio (ação primária), a noite seguinte será tanto mais insone (reação, ação secundária). Depois da constipação produzida pelo ópio (ação primária), segue-se a diarreia (ação secundária) e, após purgativos que irritam os intestinos, sobrevêm obstrução e constipação por vários dias (ação secundária). Assim, por toda parte, após a ação primária de uma potência capaz de, em grandes doses, transformar profundamente o estado de saúde do organismo sadio, é justamente o oposto que sempre ocorre (se, como se disse, tal fato realmente existe) na ação secundária, através de nossa força vital". (*Organon*, § 65)

Descrevendo os tristes resultados do indiscriminado emprego antipático dos medicamentos (princípio dos contrários), Hahnemann quantifica a **magnitude** desta indesejável reação vital do organismo nos parágrafos 59-61 do *Organon*:

"Se, como é muito natural prever, resultados desagradáveis sobrevêm de tal emprego antipático dos medicamentos, o médico comum imagina, então, que a cada piora da doença é suficiente uma dose mais forte do medicamento, com o que, do mesmo modo, há um alívio apenas passageiro e, quando quantidades cada vez maiores do paliativo se fazem necessárias, segue-se um outro mal maior ou, muitas vezes, a incurabilidade, o perigo para a vida e a morte; **nunca, porém, a cura** de um mal há algum tempo ou há muito tempo existente". (*Organon*, § 60)

Apesar do caráter natural e universal desta ação secundária do organismo, sua manifestação está relacionada a algumas **condições básicas**: (1) ocorre apenas em indivíduos suscetíveis, ou seja, que apresentam em sua constituição sintomas semelhantes aos efeitos patogénéticos da substância; (2) independe da substância, da repetição das doses ou do tipo de sintomas (doença); (3) surge após ter cessado a ação primária da substância; (4) sua magnitude é proporcional à intensidade do efeito primário (dose) da substância; (5) produz um estado exatamente oposto e superior em intensidade e/ou duração à ação primária da substância. (*Organon*, parágrafos 59, 64, 69)

Essa ação secundária ou reação vital do organismo é o mesmo que o "efeito rebote" ou a "reação paradoxal" da farmacofisiologia moderna, sendo descrito após a suspensão ou

descontinuação de diversas classes de fármacos modernos (“withdrawal syndrome” ou “síndrome da suspensão ou retirada”).

Exemplificando, medicamentos utilizados classicamente para o tratamento da *angina pectoris* (beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, etc.), que promovem melhora da angina como efeito primário pode despertar exacerbações na frequência e na intensidade da dor torácica como efeito secundário do organismo após a suspensão ou a descontinuação das doses, em alguns casos não responsivos a qualquer terapêutica. Fármacos utilizados no controle da *hipertensão arterial* (agonistas alfa-2 adrenérgicos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA, inibidores da MAO, nitratos, nitroprussiato de sódio, hidralazina, etc.) podem provocar uma hipertensão arterial rebote como reação paradoxal do organismo ao estímulo primário. Medicamentos *antiarrítmicos* (adenosina, amiodarona, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, disopirâmida, flecainida, lidocaína, mexiletina, moricizina, procainamida, quinidina, digitálicos, etc.) podem despertar, após a interrupção do tratamento, exacerbação rebote das arritmias ventriculares basais. Drogas *anticoagulantes* (argatroban, bezafibrato, heparina, salicilatos, warfarin, clopidogel, etc.), empregadas por seu efeito primário na profilaxia da trombose sanguínea, podem promover complicações trombóticas como efeito secundário ou rebote do organismo. No emprego de drogas psiquiátricas como os *ansiolíticos* (barbitúricos, benzodiazepinas, carbamatos, etc.), *sedativo-hipnóticos* (barbitúricos, bendodiazepinas, morfina, prometazina, zopiclone, etc.), *estimulantes do SNC* (anfetaminas, cafeína, cocaína, mazindol, metilfenidato, etc.), *antidepressivos* (tricíclicos, inibidores da MAO, ISRSs) ou *antipsicóticos* (clozapina, fenotiazínicos, haloperidol, pimozida, etc.) pode-se observar uma reação paradoxal do organismo no sentido de manter a homeostase orgânica, produzindo sintomas contrários aos esperados na sua utilização terapêutica primária, agravando ainda mais o quadro inicial. Drogas com ação primária *antiinflamatória* (corticosteróides, ibuprofeno, indometacina, paracetamol, salicilatos, etc.) podem desencadear respostas secundárias do organismo, aumentando a inflamação e a concentração plasmática dos seus mediadores. Fármacos com ação primária *analgésica* (cafeína, bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina, ergotamina, metisergida, opióides, salicilatos, etc.) podem apresentar importante hiperalgesia rebote. *Diuréticos* (furosemida, torasemida, trianterene, etc.), utilizados enantiopaticamente para diminuir a volemia (edema, hipertensão arterial, ICC), podem causar retenção rebote de sódio e potássio, aumentando secundariamente a volemia basal. Medicamentos utilizados primariamente como *antidispépticos* (antiácidos, antagonistas do receptor H₂, misoprostol, sucralfato, etc.) no tratamento das gastrites e das úlceras gastroduodenais, podem promover, após uma diminuição primária da acidez, aumento rebote na produção gástrica de ácido clorídrico, chegando a causar perfuração de úlceras gastroduodenais crônicas. *Broncodilatores* (broncodilatores adrenérgicos, LABA, cromoglicato dissódico, epinefrina, ipatropio, nedocromil, etc.) utilizados no tratamento da asma brônquica, podem promover piora da broncoconstrição como resposta secundária do organismo à suspensão ou descontinuidade do tratamento. Etc.

Similarmente às drogas enantiopáticas mencionadas acima e estudadas anteriormente [2-9], esta revisão descreve as evidências científicas que demonstram a reação vital indesejável

que a suspensão das estatinas desperta na fisiologia humana, confirmando os postulados de Hahnemann e o método homeopático de tratamento de doenças.

Material e Método

A literatura foi revisada usando o banco de dados *Medline* e as palavras-chave “statin”, “rebound” e “withdrawal”, selecionando-se os artigos mais relevantes e discutindo-se as evidências científicas.

Resultados

Ação primária ou efeito terapêutico enantiopático das estatinas

As estatinas são as drogas mais amplamente prescritas para baixar o colesterol, sendo consideradas como terapêutica de primeira linha na prevenção da doença cardíaca coronariana e da aterosclerose (a principal causa de morte nos países desenvolvidos). Estatinas agem inibindo a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, enzima limitante na biossíntese do colesterol endógeno que catalisa a redução da HMG-CoA ao ácido mevalônico. A inibição dessa enzima tem-se mostrado efetiva na redução do colesterol total, do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e dos níveis de triglicerídeos plasmáticos nos seres humanos e, portanto, pode ser útil no tratamento dos distúrbios ateroscleróticos e dislipidêmicos.

No entanto, os benefícios clínicos das estatinas parecem ir além de seus efeitos hipolipidêmicos. Além de reduzir a biossíntese do colesterol, a inibição do ácido mevalônico (mevalonato) pelas estatinas também leva a uma redução na síntese de mediadores importantes, tais como os isoprenóides (farnesil pirofosfato, geranylgeranyl pirofosfato, coenzima Q10, dolichol, isopenteniladenosina, etc.).

Esses mediadores estão envolvidos na prenilação pós-translacional de várias proteínas (por exemplo, Ras, Rho, Rac) que modulam uma variedade de processos celulares, incluindo a sinalização, diferenciação e proliferação celular. Dado o papel central dessas proteínas isopreniladas na função endotelial, estabilidade da placa aterosclerótica, atividade das plaquetas, coagulação, oxidação e respostas inflamatórias e imunológicas, pode-se antecipar que esses compostos exercem vários efeitos primários benéficos num amplo espectro de distúrbios, incluindo doenças cardiovasculares, osteoporose, doença de Alzheimer e demência vascular relacionada, infecções virais e bacterianas, dentre outros.

Esses efeitos das estatinas, independentes da redução do colesterol, são denominados “efeitos pleiotrópicos”, envolvendo ações vasculoprotetivas que incluem melhoria da função endotelial, maior biodisponibilidade do óxido nítrico (ON), propriedades antioxidantes, inibição de respostas inflamatórias e trombogênicas, ações

imunomoduladoras, regulação de células progenitoras e estabilização de placas ateroscleróticas. [10-12]

Ação secundária ou efeito rebote das estatinas

Independentemente do aumento rebote na biossíntese do colesterol, evidências científicas recentes sugerem que a descontinuação súbita do tratamento com estatinas conduz à deterioração rebote da função vascular e ao aumento da morbidade e da mortalidade em pacientes com doenças vasculares: a suspensão do tratamento com estatinas leva a uma ativação rebote das proteínas G-heterotriméricas Rho e Rac, causando a produção de espécies reativas de oxigênio e a supressão da biodisponibilidade do ON. Nos seres humanos, a descontinuação das estatinas leva a um estado pró-oxidante, pró-inflamatório e pró-trombótico, com deterioração da função endotelial.

Estudos epidemiológicos recentes indicam que a interrupção da terapia com estatinas em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico confere, respectivamente, uma significativa maior probabilidade de deterioração cardiológica e neurológica precoces, com péssimos prognósticos. Em resumo, a suspensão das estatinas resulta num rápido retorno à disfunção endotelial e numa amplificação dos processos oxidativos e inflamatórios, podendo aumentar os riscos cardíacos e cerebrovasculares. [13-16]

Aumento na biossíntese do colesterol

Para definir o efeito das estatinas na biossíntese do colesterol em indivíduos normais, Stone e cols. [17] investigaram os efeitos de quatro semanas de tratamento com lovastatina na síntese esteroidal dos leucócitos mononucleares (LM) como um reflexo da síntese esteroidal total do corpo. Em paralelo, mediram o perfil lipídico sanguíneo e a atividade microsomal da HMG-CoA redutase em LM livres de lovastatina (lavados previamente). A maior dose de lovastatina (40mg, 2x/dia) diminuiu a síntese esteroidal dos LM em $16 \pm 3\%$ ($P < 0,05$) e reduziu a atividade da HMG-CoA redutase em 53,7 vezes ($P < 0,01$) do valor basal, após quatro semanas de tratamento. Após a suspensão das doses foi observado um aumento rebote na síntese esteroidal dos LM de $140 \pm 11\%$ do valor basal ($P < 0,01$), enquanto a HMG-CoA redutase aumentou para 12,5 vezes do valor basal ($P < 0,01$) durante os próximos três dias. Não foi observado rebote no colesterol sanguíneo.

Para avaliar se a suspensão das estatinas em seres humanos leva à indução das taxas de biossíntese do colesterol acima do basal, Pappu e cols. [18] mediram as concentrações de ácido mevalônico urinário (um indicador da biossíntese do colesterol) após a cessação da terapia com lovastatina e simvastatina (80mg/dia), em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigota. As concentrações plasmáticas do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) aumentaram rapidamente após a interrupção da terapia, mas não atingiram níveis superiores aos basais (pré-tratamento) em nenhum momento após a suspensão da droga. Da mesma forma, a excreção urinária de 24 horas do ácido mevalônico foi reduzida durante o tratamento com lovastatina ou simvastatina, aumentando rapidamente após a suspensão da droga.

Chu e cols. [19] investigaram as alterações em série do ligante CD40 solúvel (sCD40L) e duas adipocitocinas (adiponectina e resistina) após curto prazo da suspensão da terapia com estatina, em 32 pacientes com hipercolesterolemia que receberam atorvastatina (10mg/dia) durante 3 meses. O perfil lipídico do soro e os níveis de sCD40L, adiponectina e resistina foram avaliados antes e imediatamente após a suspensão da terapia com estatina. Níveis séricos de sCD40L e adiponectina também foram medidos nos 3 dias consecutivos à retirada da estatina. Após três meses da terapia com estatina, os níveis de sCD40L ($1,93 \pm 1,13$ vs. $1,30 \pm 0,97$ ng/mL), colesterol total e LDL-C foram reduzidos significativamente ($P < 0,05$). No entanto, o nível de sCD40L tendeu a aumentar no sentido dos valores basais no primeiro e segundo dias após a suspensão da estatina, mas não foi significativamente elevada até o terceiro dia após a retirada ($1,89 \pm 1,28$ vs. $1,30 \pm 0,97$ ng/mL, $P < 0,05$). O colesterol total e os níveis de LDL-C não aumentaram durante os três dias da retirada. Nenhuma mudança significativa foi observada após a suspensão da estatina nos níveis de adiponectina e resistina.

Em 30 pacientes com doença arterial coronariana (DAC), Chen e cols. [20] investigaram os efeitos da concentração de colesterol total e LDL-C no soro, após a suspensão da simvastatina. Após o tratamento com 20mg/dia durante quatro semanas, a descontinuação abrupta da simvastatina causou um aumento rebote no colesterol sanguíneo total (21,3%) e no LDL-C (18,2%) no prazo de uma semana, mas eram ainda mais baixos do que os valores basais ($P < 0,05$ para cada parâmetro).

Deterioração da função endotelial

As estatinas melhoram a função endotelial pelo aumento na produção de óxido nítrico (ON) endotelial, que é mediada pela inibição da isoprenilação de Rho GTPase. A suspensão do tratamento com estatinas pode suprimir a produção do ON endotelial e pode prejudicar a função vascular. Para testar essa hipótese, ratos normocolesterolêmicos foram tratados com atorvastatina (10mg/kg) durante 14 dias, seguido pela retirada do tratamento: isso levou a um aumento inicial da expressão da sintase e da atividade do ON endotelial em 2,3 e 3,0 vezes, respectivamente; a retirada das estatinas resultou em uma diminuição dramática na produção (90%) após dois dias. [21]

Estudos experimentais com aortas de ratos e culturas de células endoteliais esclarecem os mecanismos moleculares que regulam esse fenômeno rebote: as estatinas aumentam a expressão de Rho GTPase no citosol, mas bloqueiam a translocação de Rho pela membrana celular, dependente de isoprenóides e da atividade vinculada de GTP. Inibindo os destinos posteriores de Rho mostrou-se que a expressão de Rho é controlada por um mecanismo de *feedback* negativo mediado pelo citoesqueleto de actina. A medição da meia-vida de mRNA de Rho em ensaios nucleares demonstrou que as estatinas ou a ruptura das fibras de estresse da actina aumentaram o gene de transcrição de Rho, mas não a estabilidade do mRNA de Rho. Dessa forma, o tratamento com estatinas leva à acumulação de Rho nonisoprenilado no citosol. A suspensão do tratamento com estatinas restaura a disponibilidade de isoprenóides, resultando em uma translocação maciça pela membrana e a ativação de Rho, causando diminuição na produção de ON endotelial. Em resumo, o

mecanismo molecular subjacente é uma retroalimentação negativa da transcrição do gene Rho mediada pelo citoesqueleto de actina. [21]

Em um estudo semelhante, ratos 129/SV foram tratados com atorvastatina (10mg/kg) durante 14 dias, com posterior suspensão do tratamento. O tratamento com atorvastatina conferiu proteção de 40% após oclusão filamentososa da artéria cerebral média, seguida por reperfusão. A suspensão do tratamento com estatina, no entanto, resultou na perda da proteção cerebral após 2 e 4 dias. Na vascularização cerebral e da aorta de ratos, as estatinas aumentam a apresentação do mRNA da sintase do óxido nítrico endotelial (eNOS) em 2,3 e 1,7 vezes, respectivamente, como medida da reação em cadeia da transcrição de polimerase reversa. A retirada das estatinas resultou numa diminuição de 5,0 e 2,7 vezes de mRNA de eNOS na aorta e no cérebro, respectivamente, após 2 dias. Tratamento com estatinas diminuiu a expressão de membrana da RhoA GTPase para 48%, enquanto a retirada das estatinas resultou em um aumento de RhoA na membrana celular. [22]

Para investigar a relação entre suspensão de simvastatina, supressão da produção de ON endotelial e lesão vascular, Chen e cols. [20] expuseram células endoteliais de veia umbilical humana (HUVECs) em simvastatina. Após 24 horas, as células foram lavadas repetidamente para remover as drogas e amostras foram coletadas nos períodos de tempo indicados. A produção de óxido nítrico (ON) e os níveis de mRNA de eNOS foram examinados após 24 horas da retirada das estatinas. Em HUVECs, uma redução máxima dos níveis de nitrito (-80%) foi observada 6 horas após a suspensão do tratamento com simvastatina, atingindo valores abaixo dos níveis basais. Vinte e quatro horas após a suspensão do tratamento com 10^{-5} e 10^{-6} mmol/L de simvastatina, a expressão do mRNA de eNOS diminuiu para -71% e -44% ($P < 0,05$), respectivamente. Os autores concluíram que a lesão vascular pode estar associada à supressão rebote da produção de ON endotelial, que depende da dose e independente dos níveis de colesterol.

O efeito do tratamento com estatinas e sua suspensão na hemodinâmica cerebral ativada funcionalmente e em repouso foi investigada em voluntários saudáveis: 60 estudantes normocolesterolêmicos foram submetidos a um estudo *crossover*, duplo-cego e placebo-controlado, com uma fase de *washout* entre grupos de quatro semanas; no grupo *verum*, 20mg de pravastatina foi administrada por duas semanas, seguida de 40mg durante quatro semanas. Como principal desfecho, as respostas hemodinâmicas evocadas e em repouso consequente a uma tarefa de estimulação visual na artéria cerebral posterior foram obtidas no momento basal, semanalmente e 24 horas após a interrupção do tratamento. No dia seguinte à suspensão das estatinas, as velocidades de resposta do fluxo hemodinâmico evocado foram significativamente menores ($11 \pm 4\%$ vs. $13 \pm 5\%$ no momento basal, $P < 0,01$), indicando um fornecimento de sangue inadequado aos neurônios ativos. Essa redução na velocidade de resposta do fluxo evocado reflete a reduzida biodisponibilidade de óxido nítrico e, portanto, suporta os resultados moleculares da suspensão aguda das estatinas. [23]

Aumento do estresse inflamatório e oxidativo

Em adição às suas propriedades hipolipidêmicas, as estatinas diminuem o nível da proteína C reativa (PCR), considerada um fator de risco para doença arterial coronariana (DAC). A suspensão do tratamento com estatinas, estimulando o aumento rebote nos níveis de PCR, pode aumentar a incidência de eventos cardíacos em pacientes com doença cardíaca aterosclerótica. Para testar essa hipótese, vinte pacientes com hiperlipidemia receberam estatinas por três meses (atorvastatina, 10mg/dia). Os níveis do perfil lipídico e do PCR foram avaliados antes de receber o tratamento, imediatamente após os três meses de tratamento e nos três dias consecutivos à suspensão. Após os três meses de tratamento, o colesterol total, colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e PCR foram significativamente reduzidos ($264,94 \pm 16,23$ vs. $183,44 \pm 16,34$ mg/dl; $183,17 \pm 34,56$ vs. $122,00 \pm 17,66$ mg/dl; $2.309,00 \pm 437,85$ vs. $1.257,95 \pm 207,99$ ng/ml, respectivamente). O nível de PCR aumentou no segundo dia após a interrupção do tratamento ($2.590,14 \pm 1.045,05$ vs. $1.257,95 \pm 207,99$ ng/ml); no entanto, o colesterol total e o LDL-C não aumentaram no período de três dias após a suspensão do tratamento. [24]

Li e cols. [25] investigaram se a suspensão aguda do tratamento com estatinas pode resultar em aumento rebote dos marcadores inflamatórios, como PCR e interleucina-6 (IL-6), em pacientes com hiperlipidemia. Dezesete pacientes com hiperlipidemia receberam 40mg/dia de pravastatina durante seis semanas. As concentrações plasmáticas de PCR e IL-6 foram avaliadas antes de receber o tratamento, imediatamente após e nos dias 1, 3 e 7 após a suspensão. O perfil lipídico também foi avaliado no momento basal, após seis semanas de tratamento e no dia 7 após suspender a pravastatina. O tratamento com pravastatina induziu importantes reduções no colesterol total. Embora o perfil lipídico não tenha se alterado durante o período de sete dias após a retirada da terapia, as concentrações de PCR e IL-6 aumentaram significativamente nos dias 3 e 7 após a suspensão. Nenhuma correlação foi encontrada entre o aumento de PCR ou IL-6 com pequenas mudanças nas concentrações do colesterol LDL, após a suspensão da terapia.

Para avaliar a correlação entre as variações nos parâmetros antioxidantes e antiinflamatórios e a administração de curto prazo de atorvastatina e sua suspensão em pacientes normocolesterolêmicos com DAC, quarenta pacientes com DAC e níveis de colesterol sanguíneo normal (colesterol total < 240mg/dl; LDL colesterol < 130mg/dl) foram continuamente inscritos e randomizados em grupos A e B (20 pacientes recebendo atorvastatina) e grupos C e D (20 pacientes sem atorvastatina). Atorvastatina (10mg/dia) foi continuada no grupo A, retirada no grupo B e iniciada nos grupos C e D durante seis semanas. A partir deste momento, atorvastatina foi retirada nos grupos A e C, reiniciada no grupo B e continuada no grupo D por mais seis semanas. PCR e marcadores de estresse oxidativo (antioxidantes fenólicos FRAP e TBARS) foram avaliados no momento basal, 6 e 12 semanas, em todos os grupos. Os resultados mostraram que a administração e a retirada da atorvastatina causaram mudanças nos marcadores de estresse oxidativo, intimamente correlacionadas às mudanças nos marcadores da inflamação. Além disso, os efeitos benéficos da terapia foram rapidamente observados, mas também foram rapidamente revertidos com a suspensão da atorvastatina. [26]

Em uma coorte prospectiva observacional, Sposito e cols. [27] verificaram a existência de efeito inflamatório rebote após a suspensão das estatinas na fase aguda do infarto do

miocárdio (IM): mudanças na PCR entre o primeiro e o quinto dia após o IM foram avaliadas em 249 pacientes que estavam usando estatinas antes e durante o IM (SS), estatina antes mas não durante IM (SN), sem estatina antes mas durante o IM (NS) e sem estatina antes nem durante o IM (NN). Em relação aos valores basais, os usuários das estatinas apresentaram uma tendência para diminuir os valores médios da PCR em comparação com aqueles sem tratamento antes do IM (NN 1,0mg/dL vs. NS 1,0mg/dL vs. SS 0,5mg/dL vs. SN 0,6mg/dL, $P = 0,08$). Até o quinto dia, a média do PCR foi significativamente maior no grupo SN (18,1mg/dL) em comparação com outros grupos (NN 10,5mg/dL vs. NS 2,9mg/dL vs. SS 1,1mg/dL, $P < 0,0001$). No quinto dia, a média da PCR no grupo NN foi menor do que no grupo SN ($P < 0,0001$), mas ainda mais elevada do que nos grupos NS e SS ($P < 0,0001$). Não foi observada nenhuma correlação significativa entre mudanças na PCR e mudanças nos colesterol LDL, colesterol HDL ou triglicérides. O presente estudo forneceu evidências da existência de um importante efeito inflamatório rebote após a cessação das estatinas.

Estimulação da resposta trombogênica

O uso de estatinas está associado com uma redução primária da atividade plaquetária e dos eventos trombóticos (efeitos pleiotrópicos), reduzindo os eventos cardiovasculares. Para testar a atividade plaquetária rebote após a suspensão das estatinas, Puccetti e cols. [28] avaliaram a atividade das plaquetas após a descontinuação da cerivastatina em dezoito indivíduos e em dezesseis indivíduos que continuaram o tratamento com simvastatina, medindo o LDL-C (método cromogênico), o LDL-oxidado (ox-LDL; método ELISA), a expressão da P-seletina (P-sel) de plaquetas (método da citometria de fluxo), a agregação plaquetária (% de mudança na luz transmitida) e a produção de citrulina intracelular (iCit; HPLC), como um indicador da atividade da sintase do ON intracelular, nas fases basal, 7, 14, 28 e 60 dias após a descontinuação das estatinas. A expressão da P-sel e a agregação plaquetária foram aumentadas após 14 dias da descontinuação ($P < 0,001$ e $P < 0,05$, respectivamente), em associação com o aumento do ox-LDL ($r = 0,30$, $P < 0,05$) e a diminuição do iCit ($r = 0,53$, $P < 0,01$). O aumento do LDL-C foi relacionado com a P-sel e a agregação plaquetária após 28 dias ($r = 0,30$, $P < 0,05$). Indivíduos que continuaram o tratamento com a estatina não apresentaram nenhuma mudança significativa da P-sel aos 28 ($P = 0,221$) e 60 dias ($P = 0,238$).

Estudos observacionais

Heeschen e cols. [29] investigaram os efeitos das estatinas sobre a taxa de eventos cardíacos em 1.616 pacientes do Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM), estudo que avaliou a doença arterial coronariana (DAC) e a dor torácica nas últimas 24 horas, além do relato de morte e infarto do miocárdio não-fatal durante 30 dias de acompanhamento. As características clínicas basais não diferem entre os 1.249 pacientes sem tratamento com estatina, os 379 pacientes com terapia contínua com estatina e os 86 pacientes com descontinuação das estatinas após a hospitalização. Enquanto o tratamento com estatina foi associado a uma taxa reduzida de evento cardíaco no acompanhamento de 30 dias em comparação com os pacientes sem estatinas [taxa de risco (hazard ratio or HR) ajustada 0,49; IC 95% 0,21-0,86, $P = 0,004$], o grupo em que as

estatinas foram suspensas após a admissão apresentou um risco cardíaco aumentado em comparação com os indivíduos que continuavam a receber estatinas (HR 2,93; IC 95% 1,64-6,27, P = 0,005) e tende a ser maior em comparação aos pacientes que nunca receberam estatinas (HR 1,69; IC 95% 0,92-3,56, P = 0,15). Isso foi relacionado a uma taxa maior de eventos cardíacos durante a primeira semana após a descontinuação das estatinas, que independe dos níveis de colesterol. Tal como na reavaliação subsequente dos dados [30], os autores concluíram que a descontinuação das estatinas anulou os efeitos primários benéficos.

Um estudo observacional comparou 13.871 pacientes com síndrome coronariana aguda (IAM sem elevação do segmento de ST) que receberam estatinas antes da admissão hospitalar (9.001 pacientes continuaram recebendo estatinas nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar e 4.870 pacientes descontinuaram o tratamento) com 54.635 pacientes que não receberam estatinas em nenhum momento, antes ou durante a internação, inscritos no National Registry of Myocardial Infarction 4 (NRMI 4). Os pacientes que descontinuaram o tratamento tiveram aumento na morbi-mortalidade hospitalar, em comparação aos pacientes que continuaram a terapia, com taxas mais elevadas de insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares, choque e morte. Na análise multivariada, esses pacientes tiveram aumento do risco de morte hospitalar estatisticamente significativo em comparação com aqueles que continuaram a terapia com estatinas, e risco semelhante em relação aos que não receberam estatinas antes ou durante a hospitalização. [31]

Usando a mesma base de dados (IAM no NRMI 4), Fonarow e cols. [32] analisaram a morbi-mortalidade intra-hospitalar comparando pacientes que receberam tratamento com estatinas antes da internação por IAM (n = 17.118) ou que iniciaram o tratamento nas primeiras 24 horas de hospitalização (n = 21.978), e os pacientes que não receberam tratamento precoce com estatina (n = 12.128) ou cuja estatina foi descontinuada (n = 9.411). Enquanto o tratamento iniciado ou continuado com estatinas nas primeiras 24 horas foi associado a uma diminuição do risco de mortalidade em comparação à ausência do uso de estatinas (4,0% e 5,3%, respectivamente, comparado com 15,4% da ausência de estatinas), a descontinuação do tratamento com estatinas foi associada a um risco ligeiramente maior de mortalidade (16,5%). A análise de propensão por pares correspondentes mostrou uma razão de chances (OR) de mortalidade de 0,46 para terapia contínua, de 0,42 para terapia recém-iniciada e de 1,25 para a descontinuação da terapia, em relação à ausência de terapêutica com estatinas (com todos os valores de P < 0,0001).

Com o objetivo de avaliar os efeitos da suspensão perioperatória das estatinas no desfecho cardíaco pós-operatório, Schouten e cols. [33] estudaram 298 usuários contínuos de estatinas que sofreram grandes cirurgias vasculares, nos dias 1, 3, 7 e 30 do pós-operatório. Como desfechos principais, avaliaram a liberação de troponina (marcador de injúria celular) no pós-operatório, o infarto do miocárdio e a combinação de infarto do miocárdio não-fatal com morte cardiovascular. A suspensão das estatinas esteve associada a um aumento do risco para liberação de troponina no pós-operatório (HR 4,6; IC 95% 2,2-9,6) e a combinação de infarto do miocárdio com morte cardiovascular (HR 7,5; IC 95% 2,8-20,1). Em conclusão, o estudo mostrou que a suspensão das estatinas no período

perioperatório está associada a um risco aumentado para eventos cardíacos adversos no pós-operatório.

Análises retrospectivas dos dados do Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM), do National Registry of Myocardial Infarction 4 (NRMI 4), e do Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) revelaram que os benefícios das estatinas nos desfechos coronarianos agudos são rapidamente perdidos e os resultados se agravam se as estatinas são interrompidas durante a internação do paciente com síndrome coronariana aguda. A suspensão das estatinas nas primeiras 24 horas de hospitalização pós-infarto do miocárdio sem elevação de ST aumentou a taxa de morbi-mortalidade em relação à terapia contínua com estatinas (11,9% vs. 5,7%, $P < 0,01$). Em pacientes com síndrome coronariana aguda que descontinuaram as estatinas, o rápido aumento no risco de um evento cardíaco pode resultar não só na perda dos benefícios da terapia prévia como também na inibição rebote de substâncias vasculares protetoras e na ativação de substâncias vasculares nocivas. Os autores concluíram que a remoção aguda dos efeitos pleiotrópicos e a disfunção vascular rebote podem ser mais importantes em um evento coronariano agudo, onde a inflamação promove a ruptura de placas ateroscleróticas e marcadores inflamatórios e protrombóticos estão presentes em grandes concentrações, do que na doença vascular crônica estável. [34]

Acredita-se que o endotélio vascular que pode ser afetado por estatinas desempenhe um papel importante na hemorragia subaracnóide (SAH). Para estimar a associação entre o uso e a suspensão das estatinas com o risco de SAH, Risselada e cols. [35] realizaram um estudo de caso-controle populacional com o banco de dados PHARMO: um caso foi definido como uma pessoa internada por SAH no período de 1998-2006 e dez controles foram escolhidos aleatoriamente em correspondência a cada caso em idade, sexo e data do calendário. Durante o período de estudo, 1.004 casos incidentes de SAH foram identificados e o uso contínuo de estatinas não diminuiu significativamente o risco de SAH (Razão de chances OR 0,77; IC 95% 0,55-1,07). A OR para a suspensão recente das estatinas, em comparação com a não utilização, foi de 1,62 (IC 95% 0,96-2,73). Comparado ao uso contínuo, a suspensão recente foi associada a um risco aumentado de SAH (OR 2,34; IC 95% 1,35-4,05). A análise da interação revelou que o efeito da suspensão das estatinas foi mais elevado em pacientes que também tinham interrompido recentemente os antihipertensivos (OR 6,77; IC 95% 2,10-21,8). Os autores concluíram que a suspensão das estatinas aumentou em duas vezes o risco de SAH, com agravação nos pacientes que também haviam suspenso o seu tratamento antihipertensivo recentemente.

Estudos intervencionistas

Em uma análise retrospectiva da relação entre efeito rebote e efeito do tratamento em 1.677 pacientes (depois de uma primeira intervenção coronariana percutânea bem-sucedida) matriculados no LIPH (Lescol Intervention Prevention Study: 844 no grupo fluvastatina e 833 no grupo placebo), Lesaffre e cols. [36] revelaram que a descontinuação da fluvastatina, sem alternar para outra medicação hipolipemiante, aumentou o risco de eventos cardíacos adversos maiores (MACE) em relação aos pacientes que permaneceram

usando fluvastatina (RR 2,27; IC 95% 1,60-3,23, $P < 0,001$) e o aumento do risco de MACE era maior do que o associado à descontinuação do placebo ($P = 0,039$).

Com o objetivo de avaliar o impacto da descontinuação das estatinas nos desfechos clínicos de pacientes com alta após um acidente vascular cerebral isquêmico agudo, Colivicchi e cols. [37] acompanharam por doze meses 631 sobreviventes de AVC sem evidência clínica de doença cardíaca coronariana. Nos doze meses seguintes à alta, 246 pacientes (38,9%) descontinuaram a terapia com estatinas; o tempo médio de descontinuação da estatina foi de 48.6 ± 54.9 dias (tempo médio de 30 dias). Durante o seguimento, 116 pacientes morreram (0,18 de probabilidade de morte no primeiro ano, IC 95% 0,15-0,21). A análise multivariada mostrou que após o ajustamento para todos os fatores de confusão e interação, a descontinuação das estatinas (HR 2,78; IC 95% 1,96-3,72, $P = 0,003$) foi um preditor independente de mortalidade no primeiro ano de todas as causas. Os autores concluíram que um grande número de pacientes descontinuou o uso de estatinas precocemente, após o acidente vascular cerebral agudo. Além disso, os pacientes que suspendem as estatinas têm uma mortalidade significativamente aumentada durante o primeiro ano após o evento cerebrovascular agudo.

Em um estudo controlado e randomizado, Blanco e cols. [38] investigaram a influência do pré-tratamento com estatinas e a sua suspensão sobre o desfecho de pacientes com AVCI agudo. De 215 pacientes admitidos após 24 horas de um AVCI hemisférico, 89 pacientes em tratamento crônico com estatinas foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: suspensão da estatina durante os primeiros 3 dias após a admissão ($n = 46$) e recebimento imediato de atorvastatina 20mg/dia ($n = 43$). O desfecho primário analisado foi morte ou dependência [pontuação da Escala de Rankin modificada (ERm) > 2] em 3 meses. Deterioração neurológica precoce (DNP) e volume do infarto nos dias 4 a 7 foram as variáveis do desfecho secundário. Em uma segunda análise, os desfechos variáveis foram comparados com os pacientes não randomizados e sem terapia com estatina prévia ($n = 126$). Pacientes com suspensão da estatina mostraram uma maior frequência de pontuação da ERm > 2 ao final do seguimento (60,0% vs. 39,0%, $P = 0,043$), DNP (65,2% vs. 20,9%, $P < 0,0001$) e o maior volume do infarto (74 vs. 26 mL, $P = 0,002$), em comparação com o grupo que não suspendeu a estatina. A suspensão da estatina esteve associada com um aumento de 4,66 vezes no risco de morte ou dependência, um aumento de 8,67 vezes no risco de DNP e um aumento de 37,63 mL no volume médio do infarto (SE 21,91; $P < 0,001$), após ajustes para idade e gravidade basal do AVC. Em comparação com os pacientes sem tratamento prévio com estatinas, a suspensão das estatinas esteve associada com um aumento de 19,01 vezes no risco de DNP e um aumento de 43,51 mL no volume médio de infarto (SE 21,91; $P = 0,048$). Os autores concluíram que a suspensão das estatinas está associada com o aumento do risco de morte ou dependência no período de 90 dias.

Chen e cols. [20] investigaram os efeitos após a suspensão da simvastatina na função endotelial da artéria braquial em 30 pacientes com DAC estabelecida, em relação a 20 indivíduos saudáveis do grupo controle. A vasodilatação mediada pelo fluxo dependente do endotélio (DMF) foi avaliada na artéria braquial usando ultra-som de alta resolução no momento basal, quatro semanas durante o tratamento com simvastatina e uma semana após o término da terapia. Uma significativa diminuição da DMF (-59.3%) foi observada nos

pacientes após uma semana da interrupção da simvastatina e, além disso, a DMF foi ainda mais baixa do que os níveis basais (4,6% vs. 5,6%, $P < 0,05$). Em indivíduos saudáveis, a descontinuação abrupta da estatina causou uma diminuição rápida e significativa na DNF de 10,6% para 5,2% após um dia, mas ela voltou aos níveis basais no prazo de uma semana.

Discussão

Apesar dos numerosos estudos que demonstram a ação primária vasculoprotetiva das estatinas (efeitos pleiotrópicos), evidências científicas recentes sugerem que a descontinuação do tratamento resulta num rápido (< 7 dias) retorno à disfunção endotelial e na amplificação dos processos oxidativos e inflamatórios (efeito rebote ou reação paradoxal), aumentando a morbi-mortalidade de pacientes com doenças arteriais coronarianas e cerebrovasculares.

Estudos experimentais têm descrito os mecanismos fisiológicos e moleculares envolvidos na “síndrome da suspensão ou retirada” das estatinas, expandindo o conhecimento do espectro de ação desta “reação vital”:

(i) aumento dos marcadores da biossíntese do colesterol: diminuição de 12,5 vezes na HMG-CoA redutase [17], e aumento na síntese ML basal (1,4 vezes) [7], no LDL-oxidado [28], no LDL-C (18-30%) [18,20,28], na concentração urinária do ácido mevalônico [18] e no ligante CD40 solúvel [19];

(ii) deterioração da função endotelial: em ratos, decréscimo na produção do ON (90%) [21], diminuição na sintase do óxido nítrico endotelial (eNOS) na aorta e no cérebro (2,7-5,0 vezes) [22], e aumento da RhoA GTPase na membrana celular (4 vezes) [22]; em humanos, diminuição na produção do ON (decréscimo de 90% na expressão do mRNA de eNOS em células endoteliais de veia umbilical humana) [20] e na produção de citrulina intracelular (iCit) [28];

(iii) aumento do estresse inflamatório e oxidativo: aumento no nível da PCR (0,8-2,5 vezes) [24-27], da IL-6 [25] e dos marcadores do estresse oxidativo (antioxidantes fenólicos FRAP e TBARS) [26];

(iv) estimulação da resposta trombogênica: aumento na expressão da P-seletina e da agregação plaquetária [28].

As concentrações plasmáticas do perfil do colesterol não aumentaram acima dos níveis basais após a descontinuação das estatinas [18-20], provavelmente porque o tempo de observação foi pequeno (< 7 dias).

Em uma análise geral, os estudos observacionais citados [30-35] mostraram que a suspensão das estatinas resultou num aumento do risco de mortalidade (secundária a eventos fatais vasculares) quando comparado à manutenção (2,3-7,5 vezes) e à ausência

(1,25-1,69 vezes) de tratamento. Os estudos intervencionais mostraram que a suspensão das estatinas levou a um risco de mortalidade significativamente maior em relação à manutenção do tratamento (4,66 vezes) [38], e um risco significativamente maior de eventos vasculares fatais em relação à manutenção do tratamento (2,27-8,67 vezes) [36,38], à ausência do tratamento (19,01 vezes) [38] e ao placebo [36]. A interrupção do tratamento com estatinas foi também considerada um preditor independente de todas as causas de mortalidade em um ano [37].

Por sua ação primária terapêutica (efeitos hipolipemiante e vasculoprotetivo), as estatinas representam uma das classes de drogas de maior consumo na atualidade. Em 2002, pesquisa do Laboratório Pfizer estimou que 44 milhões de pessoas em todo o mundo consumiam atorvastatina, superando os 100 milhões de usuários quando adicionada a outras estatinas (sinvastatina, pravastatin, lovastatina, fluvastatina) [39]. Em 2007, estimou-se que 145 milhões de pessoas faziam uso de atorvastatina, enquanto todas as estatinas foram consumidas por 250 milhões de pessoas em todo o mundo [40].

Na vigência da necessidade de uso contínuo e prolongado das estatinas (> 1 ano) para que os efeitos vasculoprotetores sejam atingidos, estudos revelaram que cerca de 50% dos pacientes descontinua a medicação no período de seis meses após o início do tratamento [41-42], predispondo, de acordo com as estimativas citadas, 125 milhões de usuários à ocorrência da automática ação secundária ou efeito rebote do organismo.

Em seu aspecto idiossincrático, esta síndrome da suspensão ou retirada afeta uma pequena porção da população (< 5%), podendo ocorrer em cerca de 125 a 625 mil pessoas se considerarmos sua prevalência em torno de 0,1 a 0,5%, índices descritos para os broncodilatadores LABA e para os antidepressivos ISRSs, respectivamente [6-9].

A recente recomendação do uso indiscriminado de estatinas na prevenção primária e secundária dos eventos vasculares, incluindo indivíduos saudáveis [43-44], tende a fazer com que esta reação paradoxal indesejável seja um problema de grande impacto na saúde pública, se os usuários não forem alertados sobre os riscos da interrupção abrupta do tratamento [45].

Uma vez mais, as modernas evidências científicas confirmam os postulados de Hahnemann e o princípio da similitude empregado no tratamento homeopático.

Referências

1. Hahnemann S. Organon da arte de curar. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.
2. Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998.
3. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Br Homeopath J.* 1999; 88(3): 112-120.

4. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses*. 2003; 60(2): 276-283.
5. Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy*. 2005; 94(4): 265-266.
6. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy*. 2006; 95(4): 229-236.
7. Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007; 96(1): 67-68.
8. Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007; 96(2): 135-137.
9. Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? *Homeopathy*. 2009; 98(1): 114-21.
10. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(5): 467-78.
11. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, Hausenloy DJ. Statins and cardioprotection - more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther*. 2009; 122(1): 30-43.
12. Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf*. 2009 Sep 1. [Epub ahead of print]
13. Endres M, Laufs U. Discontinuation of statin treatment in stroke patients. *Stroke*. 2006; 37(10): 2640-2643.
14. Biccard BM. A peri-operative statin update for non-cardiac surgery. Part I: The effects of statin therapy on atherosclerotic disease and lessons learnt from statin therapy in medical (non-surgical) patients. *Anaesthesia*. 2008; 63(1): 52-64.
15. Williams TM, Harken AH. Statins for surgical patients. *Ann Surg*. 2008; 247(1): 30-37.
16. Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27Suppl 1: 126-133.
17. Stone BG, Evans CD, Prigge WF, Duane WC, Gebhard RL. Lovastatin treatment inhibits sterol synthesis and induces HMG-CoA reductase activity in mononuclear leukocytes of normal subjects. *J Lipid Res*. 1989; 30(12): 1943-52.
18. Pappu AS, Bacon SP, Illingworth DR. Residual effects of lovastatin and simvastatin on urinary mevalonate excretions in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lab Clin Med*. 2003; 141(4): 250-256.
19. Chu CS, Lee KT, Lee MY, et al. Effects of atorvastatin and atorvastatin withdrawal on soluble CD40L and adipocytokines in patients with hypercholesterolaemia. *Acta Cardiol*. 2006; 61(3): 263-269.
20. Chen H, Ren JY, Xing Y, et al. Short-term withdrawal of simvastatin induces endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a dose-response effect dependent on endothelial nitric oxide synthase. *Int J Cardiol*. 2009; 131(3): 313-320.
21. Laufs U, Endres M, Custodis F, et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation*. 2000; 102(25): 3104-3110.
22. Gertz K, Laufs U, Lindauer U, et al. Withdrawal of statin treatment abrogates stroke protection in mice. *Stroke*. 2003; 34(2): 551-557.

23. Rosengarten B, Auch D, Kaps M. Effects of initiation and acute withdrawal of statins on the neurovascular coupling mechanism in healthy, normocholesterolemic humans. *Stroke*. 2007; 38(12): 3193-3197.
24. Lee KT, Lai WT, Chu CS, Tsai LY, et al. Effect of withdrawal of statin on C-reactive protein. *Cardiology*. 2004; 102(3): 166-170.
25. Li JJ, Li YS, Chu JM, Zhang CY, et al. Changes of plasma inflammatory markers after withdrawal of statin therapy in patients with hyperlipidemia. *Clin Chim Acta*. 2006; 366(1-2): 269-273.
26. Thomas MK, Narang D, Lakshmy R, Gupta R, Naik N, Maulik SK. Correlation between inflammation and oxidative stress in normocholesterolemic coronary artery disease patients 'on' and 'off' atorvastatin for short time intervals. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2006; 20(1): 37-44.
27. Spósito AC, Carvalho LS, Cintra RM, et al. Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal. *Atherosclerosis*. 2009; 207(1):191-194.
28. Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, et al. Platelet hyperactivity after statin treatment discontinuation. *Thromb Haemost*. 2003; 90(3): 476-482.
29. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002; 105(12): 1446-1452.
30. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 107(3): e27.
31. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004; 164(19): 2162-2168.
32. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005; 96(5): 611-616.
33. Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2007; 100(2): 316-320.
34. Cubeddu LX, Seamon MJ. Statin withdrawal: clinical implications and molecular mechanisms. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(9): 1288-1296.
35. Risselada R, Straatman H, van Kooten F, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009 Jun 11. [Epub ahead of print]
36. Lesaffre E, Kocmanová D, Lemos PA, Disco CM, Serruys PW. A retrospective analysis of the effect of noncompliance on time to first major adverse cardiac event in LIPS. *Clin Ther*. 2003; 25(9): 2431-2447.
37. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38(10): 2652-2657.
38. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007; 69(9): 904-910.
39. Simons J. The \$10 billion pill holds the fries, please. Lipitor, the cholesterol-lowering drug, has become the bestselling pharmaceutical in history. Here's how Pfizer did it. *Fortune Magazine*. 2003, January 20. Disponível em: http://money.cnn.com/magazines/fortune/fortune_archive/2003/01/20/335643/index.htm

40. Beck M. Can a drug that helps hearts be harmful to the brain? *The Wall Street Journal* New York. 2008, February 13; Health. Disponível em: http://online.wsj.com/article/SB120277403869360595.html.html?mod=home_health_right
41. Perreault S, Blais L, Lamarre D, et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59(5): 564-573.
42. Deambrosis P, Saramin C, Terrazzani G, et al. Evaluation of the prescription and utilization patterns of statins in an Italian local health unit during the period 1994–2003. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63(2): 197-203.
43. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359(21): 2195-2207.
44. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009; 373(9670): 1175-1182.
45. Daskalopoulou SS. When statin therapy stops: implications for the patient. *Curr Opin Cardiol*. 2009; 24(5): 454-460.

Drogas supressoras da acidez gástrica, hipersecreção ácida rebote e similitude⁸

[Referência: Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. *Homeopathy*. 2011; 100(3): 148-156. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2011.05.003>.]

Resumo

Empregando a reação homeostática do organismo como método terapêutico, Samuel Hahnemann propôs o tratamento pela similitude, administrando aos indivíduos doentes medicamentos que causavam sintomas semelhantes à doença natural. Baseando-se em observações experimentais, ele estipulou o mecanismo universal de ação das drogas sobre o estado de saúde humano (ação primária da droga, seguida por ação secundária e oposta do organismo), inaugurando a farmacologia homeopática, e alertando sobre as prejudiciais consequências que os medicamentos paliativos poderiam causar nos indivíduos suscetíveis. Esses eventos iatrogênicos podem ser observados frequentemente após a suspensão de numerosos medicamentos enantiopáticos modernos, de acordo ao estudo do efeito rebote ou reação paradoxal do organismo. Em conformidade com outras drogas enantiopáticas estudadas no passado, descrevemos nessa revisão as evidências científicas que demonstram a hipersecreção ácida rebote após a suspensão das drogas supressoras da acidez gástrica (inibidores da bomba de prótons), confirmando os postulados de Hahnemann e fundamentando farmacologicamente o método homeopático de tratamento das doenças.

Introdução

Após vislumbrar o princípio de cura pelos semelhantes (“semelhante cura semelhante”), Samuel Hahnemann buscou por confirmações fortes utilizando o método científico da “analogia” e da “enumeração” estudando os relatos clínicos de médicos antigos, nos quais encontrou inúmeras referências que o levaram a elevar o princípio da similitude ao patamar de “lei natural”, assim como a suportar o seu raciocínio lógico indutivo: *para uma substância curar de forma definitiva os sintomas em seres humanos doentes, ela deve provocar experimentalmente sintomas semelhantes em indivíduos saudáveis*.

Na obra que inaugura a homeopatia (*Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar o poder curativo das drogas, 1796*) [1], Hahnemann sistematiza o princípio da similitude, descrevendo as propriedades farmacológicas de dezenas de drogas comumente usadas em sua época, as quais apresentavam uma ação primária direta de causar distúrbios orgânicos

⁸ Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. *Homeopathy*. 2011; 100(3): 148-156. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2011.05.003>

em altas doses, e uma ação secundária indireta de curar os mesmos distúrbios em doses moderadas. Exemplificando:

“[...] Nós devemos nos empenhar em descobrir se o *milefólio*(*Achillea millefolium*) não pode produzir hemorragias em grandes doses, assim como ele é tão eficaz em curar hemorragias crônicas em doses moderadas. [...] O *agárico*(*Agaricus muscarius*) produz, tanto quanto eu possa saber uma mania furiosa e embriagada, exaltação da força, tremores e convulsões em sua ação primária direta; e cansaço e sonolência em sua ação secundária. Por esse motivo tem sido empregado com benefícios na epilepsia (causada por medo) associada a tremores. Ele irá remover afecções mentais e possessões, semelhantes às que ele causa. Sua ação direta dura de doze a dezesseis horas [...]”. [1]

Na “Introdução” do *Organon of homeopathic medicine* [2], Hahnemann faz alusão a centenas de curas involuntárias realizadas por médicos da “Escola Antiga”, embasando suas observações iniciais sobre o princípio da similitude em 247 referências bibliográficas. Exemplificando:

“[...] Se *F. Hoffmann* preconiza a virtude da *erva de São João*(*millefolium*), contra várias hemorragias; se *G. E. Sthal, Buchwald e Loeseke* consideraram útil este vegetal contra o fluxo hemorroidal excessivo; se *Quarin* e os redatores da coleção de *Breslau* referem curas de hemoptises por esta planta; e se *Thomasius*, segundo refere *Haller*, a empregou com sucesso na metrorragia, estas curas referem-se evidentemente à virtude que goza a erva de São João de produzir fluxos de sangue e hematurias, como observou *G. Hoffmann* e, sobretudo, de produzir epistaxes, como constatou *Bockler*. [...] Os prejudiciais efeitos que alguns autores, *Georgi* entre outros, atribuem ao *Agaricus muscarius*, usado pelos habitantes de Kamtschatka, e que consistem em tremores e convulsões epiléticas, tem se convertido em efeitos saudáveis nas mãos de *C. G. Whistling*, que empregou este cogumelo com sucesso contra as convulsões acompanhadas de tremor, e nas de *J. G. Bernhardt*, que também se serviu dele vantajosamente contra uma espécie de epilepsia [...]”. [2]

Nos parágrafos 56 a 62 do *Organon of medicine* [3], Hahnemann descreve o método enantiopático (antipático, paliativo ou antagonista) de tratamento, mencionando um grande número de drogas de sua época que eram usadas de acordo aos seus efeitos primários paliativos aos sintomas incomodativos das doenças, reportando que “após um curto alívio antipático, seguia-se agravação dos sintomas *em todos os casos sem exceção*”.

Observando as alterações que as drogas causavam no estado de saúde humano, durante períodos distintos de tempo, Hahnemann descreve o *mecanismo fisiológico de ação das drogas* através de uma “ação primária” da droga e uma consequente “ação secundária ou reação” do organismo:

“Toda força que atua sobre a vida, todo medicamento afeta em maior ou menor escala a força vital causando certa alteração no estado de saúde do Homem por um período de tempo maior ou menor. A isso se chama *ação primária*. [...] A essa ação, nossa força vital se esforça para opor sua própria energia. Tal ação oposta faz parte de nossa força de conservação, constituindo uma atividade automática da mesma, chamada *ação secundária ou reação*”. (*Organon*, parágrafo 63) [3]

Ele menciona vários exemplos da ação primária dos medicamentos no nosso organismo e a consequente reação da força vital (ação secundária), que atua de forma instintiva no sentido de preservar a homeostase ou o equilíbrio do ambiente interno (“poder de preservação da

vida”), produzindo sintomas opostos e em maior intensidade à alteração primariamente induzida:

“[...] À ingestão de café forte, segue-se uma superexcitação (ação primária); porém, um grande relaxamento e sonolência (reação, ação secundária) permanecem por algum tempo se não continuarem a ser suprimidos através de mais café (paliativo, de curta duração). Após o sono profundo e entorpecedor produzido pelo ópio (ação primária), a noite seguinte será tanto mais insone (reação, ação secundária). Depois da constipação produzida pelo ópio (ação primária), segue-se a diarreia (ação secundária) e, após purgativos que irritam os intestinos, sobrevêm obstrução e constipação por vários dias (ação secundária). Assim, por toda parte, após a ação primária de uma potência capaz de, em grandes doses, transformar profundamente o estado de saúde do organismo sadio, é justamente o oposto que sempre ocorre (se, como se disse, tal fato realmente existe) na ação secundária, através de nossa força vital”. (*Organon*, parágrafo 65) [3]

Orientando-nos para a reflexão sobre os eventos adversos do emprego de medicamentos antagônicos no passado e no presente, Hahnemann utiliza o *modus tollens* da *lógica aristotélica dedutiva* (“hipótese nula” da estatística moderna) como uma maneira de evidenciar a validade do procedimento oposto, o uso homeopático dos medicamentos de acordo à semelhança de sintomas (princípio da similitude):

“Se os médicos tivessem sido capazes de refletir sobre esses tristes resultados do emprego de medicamentos antagônicos, teriam, então, há muito tempo, descoberto a grande verdade: *que é justamente, no oposto de tal tratamento antipático dos sintomas da doença que deve ser encontrado o verdadeiro e sólido método de cura*. Eles teriam percebido que, assim como uma ação medicamentosa antagônica (medicamento empregado de modo antipático) tem alívio apenas temporário, agravando-se sempre após sua ação, o procedimento oposto, *o emprego homeopático dos medicamentos*, de acordo com a semelhança dos sintomas, deveria, necessariamente, realizar uma cura duradoura e perfeita[...]”. (*Organon*, parágrafo 61) [3]

Observando os eventos iatrogênicos causados pelo método de tratamento pelos contrários, Hahnemann propõe uma terapêutica através dos semelhantes, estimulando o próprio organismo a reagir contra seus sintomas (ação secundária ou reação vital), administrando aos pacientes substâncias que despertavam sintomas semelhantes nos experimentadores sadios. No início da homeopatia ele aplicou o princípio da semelhança com doses ponderais das substâncias medicamentosas [4,5], utilizando doses infinitesimais em fase posterior da sua prática clínica, pois a ação secundária (reação homeostática) pode ser despertada tanto com doses ponderais quanto com doses infinitesimais dos medicamentos:

“Nas descrições mais antigas dos efeitos muitas vezes perigosos dos medicamentos ingeridos em doses excessivas, notam-se também certos estados que surgem não no início, mas no fim desses tristes acontecimentos que eram de natureza exatamente oposta aos que haviam surgido inicialmente. Esses sintomas opostos da *ação primária* (§ 63) ou ação própria dos medicamentos sobre a força vital são a reação do princípio vital do organismo, portanto, *ação secundária* (§ 62-67), da qual, contudo, raramente ou quase nunca resta o menor vestígio em experiências feitas com doses moderadas em organismos sadios; quando, porém, as doses são pequenas, nunca resta absolutamente nada. No processo homeopático de cura, o organismo vivo produz, contra tais doses, tão somente a reação necessária para restabelecer o estado normal de saúde”. (*Organon*, parágrafo 112) [3]

No estudo do *efeito rebote* ou *reação paradoxal* do organismo observado após a descontinuação de inúmeras drogas paliativas modernas, denominações utilizadas pela farmacologia e pela fisiologia moderna para explicar a ação secundária ou reação vital do modelo homeopático, nós encontramos a fundamentação científica para o princípio da similitude.

Conforme meus trabalhos anteriores demonstraram [6-12], o efeito rebote ou reação paradoxal do organismo, observado após a descontinuação de numerosas drogas paliativas modernas, corresponde à ação secundária ou reação vital do método homeopático. Segundo os conceitos farmacológicos modernos, o sintoma paradoxal ou rebote é de intensidade maior do que o sintoma inicialmente suprimido, expressando-se em período variável (horas a semanas) após a interrupção ou descontinuação das drogas e com duração variável (horas a semanas) conforme a susceptibilidade individual (idiossincrasia).

Neste artigo foram revisadas as evidências científicas que demonstram a hipersecreção ácida rebote após a suspensão das drogas supressoras da acidez gástrica (inibidores das bombas de prótons), confirmando os postulados de Hahnemann.

Material e Método

Com o intuito de ampliar a compreensão do princípio da similitude em conformidade com a farmacologia moderna, a literatura foi revisada utilizando o banco de dados PubMed e as palavras-chave “inibidor da bomba de prótons” e “rebote”, selecionando os estudos mais relevantes e discutindo as evidências científicas em conformidade com as premissas homeopáticas

Resultados

Fisiologia da secreção ácida gástrica [13-15]

Com sua secreção estimulada pela acetilcolina (sistema vagal), gastrina e histamina, o ácido gástrico tem as funções de impedir a exacerbada proliferação bacteriana e as infecções entéricas, além de facilitar a digestão das proteínas e a absorção de ferro, cálcio e vitamina B₁₂. Opondo-se a esses benefícios, níveis elevados de secreção ácida afetam os mecanismos de defesa das mucosas causando distúrbios ácido-pépticos. Para evitar tais danos, a secreção de ácido gástrico é regulada por quatro vias cruciais, mostrando uma complexa auto-regulação homeostática: (1) as *células parietais* da mucosa oxíntica (corpus e fundus do estômago), que produzem ácido clorídrico; (2) as *células de tipo enterocromafim* (ECL) da mucosa oxíntica, que produzem histamina, a principal estimulação parácrina da secreção ácida; (3) as *células G* da mucosa pilórica (antro), que produzem gastrina, a principal estimulação hormonal da secreção ácida; e (4) as *células D* das mucosas oxíntica e pilórica, que produzem somatostatina, o principal inibidor parácrino da secreção ácida. Liberada pelos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso autônomo entérico, a *acetilcolina*

também estimula a secreção ácida ativando as células parietais; no entanto, essa estimulação vagal é inferior ao papel da gastrina ou da histamina na estimulação da secreção ácida.

As células parietais da mucosa oxíntica contêm abundante concentração de túbulos-vesícula que sequestram H^+K^+ -adenosina trifosfatase (H^+K^+ -ATPase), as *bombas de prótons*, que ao serem estimuladas se fundem com a membrana apical ativando a H^+K^+ -ATPase e liberando o ácido clorídrico. Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) interrompem esse processo. A histamina é armazenada em vesículas nas células ECL, sendo liberada após a estimulação pela gastrina, difundindo-se para as células parietais vizinhas e estimulando a secreção ácida pela ligação aos receptores H_2 expressos em sua superfície. A gastrina é o principal mediador da secreção ácida alimento-estimulada e é fundamental para o aumento da massa de células parietais e ECL da mucosa gástrica. Durante a fase interdigestiva, um mecanismo de retroalimentação (feedback) envolvendo a secreção de somatostatina ácido-induzida serve para atenuar a secreção ácida: a somatostatina inibe a secreção ácida atuando diretamente nas células parietais e indiretamente inibindo a secreção de histamina pelas células ECL e a secreção de gastrina pelas células G. Quando a concentração (secreção) ácida diminui (antiácidos, drogas anti-secretoras ou gastrite atrofica), a secreção de somatostatina é inibida e, portanto, a secreção de gastrina é estimulada, resultando na *hipergastrinemia rebote*. Essa hipergastrinemia é a causa da hipersecreção ácida rebote após a descontinuação dos IBPs.

Fisiopatologia da hipersecreção ácida rebote [16-18]

Segundo a Food and Drugs Administration (FDA, 2000) [19], hipersecreção ácida rebote é definida como um “aumento na secreção de ácido gástrico (basal e/ou estimulada) acima dos níveis pré-tratamento após a descontinuação da terapia anti-secretora”. O fenômeno rebote foi inicialmente relatado em estudos após o uso de antagonistas do receptor H_2 da histamina, sendo atribuído ao aumento da gastrina sérica e/ou aumento dos receptores H_2 . Níveis elevados de gastrina ou hipergastrinemia é um efeito secundário que ocorre durante a inibição crônica da secreção de ácido gástrico, como ocorre com a terapia anti-secretora em longo prazo. No homem, a gastrina é o principal regulador da secreção de ácido gástrico, sendo mediada pela histamina liberada pelas células enterocromafins (ECL). Aumento da gastrina sérica estimula as células ECL a produzir e liberar mais histamina, estimulando as células parietais a produzir ácido gástrico. Além disso, um aumento na massa de células parietais também pode ocorrer com o uso crônico de agentes anti-secretoras, e isso pode ser um mecanismo adicional para o aumento da secreção de ácido gástrico observada após a interrupção da terapêutica. Outra causa possível de secreção ácida rebote é o aumento da sensibilidade à histamina

Hipersecreção ácida rebote após antiácidos

Embora não seja uma terapêutica anti-secretora, a neutralização da acidez gástrica por antiácidos também pode causar o fenômeno rebote após a interrupção do tratamento. Para medir a hipersecreção ácida rebote após o uso de antiácidos (hidróxido de alumínio/magnésio e carbonato de cálcio) citada em revisões prévias [20,21], ensaios

clínicos confirmaram esta hipótese ao observar o fenômeno rebote em voluntários sadios, após uma hora da dose padrão de antiácidos [22,23]. Seguindo metodologia semelhante, estudos que avaliaram a acidez rebote dentro do período de 2-3 horas após a suspensão dos antiácidos não observaram a manifestação do fenômeno [24,25]. Como veremos a seguir, o efeito rebote de qualquer droga manifesta-se em um período de tempo específico (*time-point* ou ponto-temporal) após a suspensão do tratamento, geralmente relacionada à meia-vida da droga e/ou normalização das respectivas alterações fisiológicas. Com antiácidos, ocorre no período específico de uma hora após a dose única.

Hipersecreção ácida rebote após antagonistas do receptor H₂

De forma análoga a outros antagonistas competitivos que atuam em outros sistemas fisiológicos (beta-bloqueadores no sistema cardiocirculatório, por exemplo), os antagonistas do receptor H₂ causam hiperfunção rebote (hipersecreção ácida) após a suspensão da droga. Embora o mecanismo exato ainda não esteja esclarecido, a hipótese principal é que o fenômeno rebote pode ser causado por um aumento na responsividade do receptor H₂ (aumento do número de receptores) à estimulação da histamina após inibição crônica e competitiva, e a uma deficiência no braço inibitório da secreção ácida (controle inibitório da mucosa oxíntica pela somatostatina). [26-29]

Para qualquer droga, o período de tempo (ponto-temporal) após a suspensão da droga e o apropriado estímulo primário ou direto são de vital importância para a observação do efeito rebote e *os estudos que desprezaram estes aspectos não observaram a ocorrência do fenômeno rebote* [30-33]. Tendo em conta esses fatores, Frislid e cols. [34] demonstraram uma significativa hipersecreção ácida rebote 60-64 horas após a suspensão da ranitidina usada durante um mês consecutivo, apesar da presença contínua de traços da droga nesse ponto-temporal. Esse fenômeno também foi observado estudando a secreção noturna de ácido gástrico 2-3 dias após quatro semanas de nizatidina, ranitidina ou cimetidina [35-38]. Outro estudo com ranitidina mostrou que a hipersecreção ácida ocorreu 60 horas após a cessação do tratamento, retornando à linha basal após 10 dias [29]. Estudando voluntários saudáveis assintomáticos, Smith e cols. [39] demonstraram em um estudo placebo-controlado que a duração média dos sintomas dispépticos rebote foi dois dias, com severidade máxima dos sintomas no segundo dia após a suspensão da ranitidina. Entretanto, como observado em estudos anteriores com o ponto-temporal de 3-11 dias [31-33], Kummer e cols. [38] não observaram alteração significativa na secreção de ácido máxima três dias após o tratamento. Assim sendo, a hipersecreção ácida rebote após antagonistas dos receptores H₂ ocorre no prazo de 2-3 dias após quatro semanas de terapia, podendo durar 10 dias.

Tolerância ou taquifilaxia para antagonistas do receptor H₂

Assim como para a hipersecreção ácida rebote, existe um fenômeno de tolerância/taquifilaxia bem estabelecida com o uso crônico de antagonistas do receptor H₂, manifestando uma perda de eficácia na supressão da secreção ácida [40-45]. Como no efeito rebote, a magnitude da tolerância não se altera com as doses ou o período de tratamento [46-47], da mesma forma que mecanismos similares explicam ambos os

fenômenos: uma avançada responsividade do receptor H₂ à histamina, ou uma deficiência do controle neuro-hormonal da secreção ácida, ou a hipergastrinemia são as possíveis explicações para a tolerância. Como principal relevância clínica, a tolerância dos antagonistas do receptor H₂ pode causar a recidiva de úlceras [48-51] e complicações na cura da esofagite [52,53].

Hipersecreção ácida rebote após inibidores da bomba de prótons

Conforme anteriormente mencionado, inibidores da bomba de prótons (IBPs) bloqueiam a etapa final da secreção ácida, resultando numa persistente e significativa hipoacidificação gástrica que diminui a liberação de somatostatina pelas células D da mucosa antral, com aumento concomitante das células G produtoras de gastrina e hipergastrinemia [54,55]. Esta hipergastrinemia rebote resulta em uma estimulação contínua das células ECL e, conseqüentemente, hiperhistaminemia, que não produz aumento na secreção de ácido gástrico, uma vez que a bomba de prótons é efetivamente bloqueada [56]. Além disso, a estimulação da proliferação de células ECL induz a um aumento na massa dessas células, que irá persistir por mais tempo do que o efeito dos IBPs quando a droga é descontinuada. Como em qualquer fenômeno rebote, a hipersecreção ácida é evidente em um certo ponto-temporal após o tratamento, relacionando-se à meia-vida da droga e ao período de regeneração das alterações fisiológicas. Como fazemos questão de frisar, estudos que desrespeitaram tais condições não demonstraram a acidez rebote [57]. Hipersecreção ácida rebote após um período suficiente de tratamento com IBPs ocorrerá, portanto, da segunda semana (duração da inibição da bomba de prótons ou meia-vida dos IBPs) até a normalização da massa de células ECL (a meia-vida da célula ECL dura, provavelmente, cerca de dois meses), ou seja, 2-3 meses após a suspensão do tratamento. Esse fenômeno é prolongado, durando pelo menos dois meses após um curso de tratamento de dois meses, persistindo hipersecreção ácida máxima e submáxima significativamente elevada [58-64].

Paradoxalmente, embora haja uma tendência do efeito rebote também em pacientes *H. pylori*-positivos, a hipersecreção ácida rebote após os IBPs foi mais prolongada e pronunciada em pacientes não infectados, apesar dos *H. pylori*-positivos desenvolverem hipergastrinemia mais intensa do que os *H. pylori*-negativos durante a terapêutica com IBPs [61,62,65]. Provavelmente, a diferença entre pacientes *H. pylori*-negativos e *H. pylori*-positivos é devido a diferentes concentrações da gastrina pré-tratamento, movendo as concentrações da gastrina pós-tratamento para partes da curva de concentração-resposta com uma inclinação diferente ao efeito trófico sobre as células ECL [66]. Além disso, em pacientes com gastrite induzida por *H. pylori* não só no antro, mas também na mucosa oxíntica, a gastrite atrófica irá reduzir a capacidade de secreção ácida (interleucina-1 é um potente inibidor da secreção ácida) e, por conseguinte, a magnitude e conseqüências da hipersecreção ácida rebote. Vale ressaltar que o tratamento com os IBPs induz ao aumento da gastrite oxíntica em indivíduos *H. pylori*-positivos [67-72].

Em resumo, a diferença entre pacientes *H. pylori*-negativos e *H. pylori*-positivos em relação à hipersecreção ácida rebote após tratamento com IBPs pode ser devido à persistência deste aumento de gastrite oxíntica, que pode mascarar qualquer fenômeno rebote nos indivíduos infectados pelo aumento dos mediadores inflamatórios na mucosa

secretora de ácido. No entanto, o desaparecimento das infecções pelo *H. pylori* (terapia antibiótica) faz esses indivíduos ficarem mais propensos ao significativo desenvolvimento clínico da hipersecreção ácida rebote após tratamento com IBPs [73,74].

Tolerância aos inibidores da bomba de prótons

Similarmente aos antagonistas do receptor H₂, a hipersecreção ácida rebote após IBPs fornece uma base teórica para o desenvolvimento da tolerância a essas drogas com a terapia crônica, embora existam poucos estudos sobre os efeitos da utilização em longo prazo. [75]

Outras consequências da hipergastrinemia rebote [17,18,76]

Hipergastrinemia e neoplasia

A gastrina tem efeitos tróficos em muitos tecidos e estimula uma diversidade de linhagens de células em cultura ao desenvolvimento de tumores, incluindo células do câncer de cólon. Embora existam sugestões de que a hipergastrinemia esteja associada a um aumento do risco de câncer de cólon, dois estudos de caso-controle populacionais realizados no Reino Unido (1987-2002) e na Dinamarca (1989-2005) não encontraram nenhuma evidência de tal aumento em pacientes em uso de IBPs [77,78].

Apesar disso, há razão para acreditar que os pacientes com doença de refluxo após um curso de tratamento com IBPs serão mais afetados durante o período de hipersecreção ácida rebote do que anteriormente. O aumento da doença do refluxo gastroesofágico observado nas últimas décadas pode ser devido ao agravamento dos sintomas de refluxo causados pelo uso inadequado dos IBPs (baixo-limiar) para tratar esses sintomas. Pelo mesmo motivo, há um possível efeito da hipergastrinemia sobre a progressão do esôfago de Barrett ao câncer, em vista do aumento acentuado da incidência de adenocarcinoma na junção cardioesofágica ao longo das últimas duas décadas, conseqüente ao aumento expressivo da terapêutica supressora da acidez para a doença do refluxo gastroesofágico. [79-81]

Estudos experimentais com modelos animais mostraram que a indução inicial de hipergastrinemia causando hipersecreção ácida foi seguida por hiposecreção ácida e atrofia da mucosa, com eventual desenvolvimento do câncer gástrico [82-84]. Um estudo de coorte de base populacional na Dinamarca (1990-2003) mostrou aumento na incidência de câncer gástrico entre os usuários de IBPs com maior número de prescrições ou com seguimento mais longo em comparação aos usuários de antagonistas do receptor H₂ ou não-usuários [85]. Essas observações sugerem que a hipergastrinemia pode ser um fator de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico, a qual é relevante na situação atual do uso de inibidores da bomba de prótons.

Hipergastrinemia e tumores carcinóides

Há muito tempo os tumores carcinóides foram reconhecidos como consequência da hipergastrinemia da Síndrome de Zollinger-Ellison e da gastrite atrófica. Ratos expostos a doses elevadas de omeprazol em longo prazo desenvolveram hiperplasia de células

enterocromafins (ECL) e tumores carcinóides gástricos [86]. Provavelmente, ao induzirem hipergastrinemia, os IBPs promovam hiperplasia das células ECL e tumores carcinóides, desde que é possível obter resultados semelhantes com a administração de gastrina em longo prazo [87]. No entanto, não existem estudos com resultados similares em humanos.

Semelhante ao anteriormente citado, o aumento na incidência de tumores carcinóides gástricos nas últimas três décadas (400% nos homens e 900% nas mulheres) também está associado ao marketing generalizado dos IBPs [88-90]. Segundo McCarthy [76], a base científica para relacionar o uso dos IBPs em longo prazo ao surgimento de tumores carcinóides é muito forte e merece séria atenção. A hipergastrinemia também pode estimular o surgimento de tumores carcinóides em outros tecidos e órgãos.

Evidências clínicas da hipersecreção ácida rebote após IBPs

Ampliando um estudo anterior [61] para estimar a duração da hipersecreção ácida rebote e para elucidar o papel das células ECL nesse fenômeno, Fossmark e cols. [64] estudaram os pacientes que aguardavam cirurgia anti-refluxo e que descontinuaram os IBPs em uso diário por mais de um ano, medindo gastrina, cromogranina-A (CgA) sérica e a produção de secreção ácida estimulada pela pentagastrina antes da cirurgia e nas semanas 4, 8, 16 e 26 do pós-operatório. Biópsias da mucosa oxíntica foram coletadas antes e 26 semanas após a cirurgia, para a contagem de células imunorreativas de histidina descarboxilase (HDC). A produção de secreção ácida estimulada pela pentagastrina foi superior nas semanas 4 e 8 do que na semana 26 do pós-operatório, enquanto gastrina e CgA foram significativamente reduzidos nas semanas 4 e 8. O número de células imunorreativas de HDC foi reduzido em 60% na semana 26 do pós-operatório. Esses resultados sugerem que hipersecreção ácida rebote dura mais do que oito semanas, mas menos do que 26 semanas após a utilização de IBPs em longo prazo, e não só a massa de células parietais, mas também a massa de células ECL e a atividade dessas células estão envolvidas no mecanismo da hiperacidez rebote.

Para avaliar a ocorrência e a relevância clínica da hipersecreção ácida rebote após a descontinuação dos IBPs, Hunfeld e cols. [91] realizou uma revisão sistemática, incluindo oito estudos (tamanho da amostra 6-32). Cinco estudos (incluindo quatro estudos randomizados) não encontraram qualquer evidência da hipersecreção ácida rebote após a retirada dos IBPs. Dos três ensaios não-controlados restantes, dois estudos sugeriram que hipersecreção ácida rebote pode ocorrer em pacientes *H. pylori*-negativos após oito semanas de IBPs. Os autores concluíram que não há forte evidência que sugira relevância clínica da hiperacidez rebote após a suspensão dos IBPs. Criticando os estudos incluídos nesta revisão, que desprezaram a suficiente e necessária duração da terapia com IBPs para desenvolver significativa hiperplasia de células ECL e subsequente hiperacidez rebote, Fossmark e Waldum [92] reiteraram que é impossível avaliar hipersecreção ácida rebote após uma dose única de IBPs, nem após 25 dias de uso, embora os estudos apresentem um desenho randomizado: “estes cinco estudos mostram apenas que IBPs devem ser usados por um período maior do que 25 dias para induzir hipersecreção ácida rebote”.

Em um ensaio duplo-cego e placebo-controlado adequadamente projetado [93], 120 voluntários saudáveis foram randomizados para 12 semanas de placebo ou 8 semanas de

esomeprazol (40mg/dia) seguidas por 4 semanas de placebo. A Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) foi aplicada semanalmente, e um escore > 2 em uma das perguntas sobre dispepsia, azia e regurgitação ácida foi definido como sintomas clinicamente relevantes relacionados à secreção ácida. Como medidas indiretas da secreção ácida e da massa de células ECL, níveis plasmáticos de gastrina (P-gastrina) e níveis séricos de cromogranina-A (P-CgA) foram medidos nas semanas 0, 4, 8 e 12. Não ocorreram diferenças significativas entre os grupos no escore GSRS durante as semanas 0-9. Os escores GSRS para sintomas relacionados à acidez gástrica foram significativamente maiores no grupo IBP nas semanas 10 (1.4 ± 1.4 vs. 1.2 ± 0.9 ; $P = 0.023$), 11 (1.4 ± 1.4 vs. 1.2 ± 0.9 ; $P = 0.009$) e 12 (1.3 ± 1.2 vs. 1.0 ± 0.3 ; $P = 0.001$). Quarenta e quatro por cento (26/59) do grupo verum relataram ≥ 1 sintomas ácido-dependentes relevantes nas semanas 9-12 em comparação com 15% (9/59; $P < 0.001$) do grupo de placebo. As proporções de dispepsia, azia e regurgitação ácida reportada no grupo IBP foram de 22% (13/59) na semana 10, 22% (13/59) na semana 11 e 21% (12/58) na semana 12. Os valores correspondentes no grupo placebo foram 7% na semana 10 ($P = 0,034$), 5% na semana 11 ($P = 0,013$) e 2% na semana 12 ($P = 0,001$). No grupo IBP, P-gastrina estava significativamente correlacionada ao escore GSRS nas semanas 8 e 12. Em relação ao grupo placebo, P-CgA foi significativamente superior e acima do intervalo normal no grupo IBP nas semanas 8 e 12, refletindo as alterações proliferativas das células ECL e sustentado o aumento da capacidade secretora de ácido. Os autores concluem que o tratamento com IBPs por oito semanas induz hipersecreção ácida rebote em uma proporção significativa de assintomáticos após a suspensão, e este fenômeno é igualmente relevante nos pacientes tratados com IBPs em longo prazo.

Num estudo semelhante [94], 48 voluntários saudáveis *H. pylori*-negativos foram randomizados num ensaio duplo-cego para tratamento com pantoprazol (40mg/dia) ou placebo durante 28 dias. Sintomas dispépticos foram registrados diariamente usando o Glasgow Dyspepsia Score (GDS) 2 semanas antes, durante e 6 semanas após o tratamento. Níveis plasmáticos de gastrina e CgA foram medidos antes, durante e após o tratamento. Não ocorreram diferenças significativas entre as pontuações de gravidade dos sintomas dos dois grupos durante o período de tratamento. Durante a primeira semana após a interrupção do tratamento, o grupo pantoprazol teve um escore médio dos sintomas de $5.7 \pm 11,7$ vs. $0,74 \pm 2.6$ no grupo placebo ($P < 0,01$). No grupo IBP, um total de 11 dos 25 (44%) indivíduos desenvolveu dispepsia comparada com 2 dos 23 (9%) no grupo de placebo. Durante a segunda semana, o grupo IBP teve um escore médio dos sintomas de $1,6 \pm 3.4$ vs. 0.0 ± 0.0 no grupo placebo ($P < 0,05$); um total de 6 dos 25 participantes (24%) do grupo IBP desenvolveram dispepsia, em comparação a nenhum do grupo placebo ($P = 0,003$). Durante as quatro semanas restantes, o escore dos sintomas não diferiu significativamente entre os grupos. No grupo verum, a duração média dos sintomas rebote foi de quatro dias, e o aparecimento dos sintomas foi observado mais comumente nos dias 5 e 6 após a cessação da terapêutica. Durante a primeira semana após a suspensão do tratamento, o escore médio dos sintomas correlacionados com a medida basal ($P < 0,01$) e com os níveis de gastrina estimulados pela refeição ($P < 0,01$) no final do tratamento sugerem que esses sintomas são devidos à hipersecreção ácida rebote e parecem estar relacionados com o grau de inibição ácida. Os autores concluíram que um curso de quatro

semanas de pantoprazol parece induzir hipersecreção ácida rebote em indivíduos previamente *H. pylori*-negativos, saudáveis e assintomáticos.

Avaliando indiretamente se a hipersecreção ácida rebote ácido também pode ocorrer em pacientes sintomáticos tratados, estudos descrevem a recorrência de sintomas em aproximadamente 70% dos usuários de IBPs em longo prazo, após a interrupção da terapia. [95,96]

Discussão

De forma análoga ao estudo do efeito rebote de outras classes de drogas modernas (antiinflamatórios, broncodilatadores, antidepressivos e estatinas) [8-12], nesse estudo foram revisadas as evidências científicas da relação entre os inibidores da bomba de prótons (IBPs) e a hipersecreção ácida rebote, com agravamento das doenças dispépticas.

Os IBPs estão entre os medicamentos mais empregados na atualidade, onerando o sistema de saúde de muitos países, sendo prescritos para uma grande variedade de sintomas do trato gastrointestinal superior com base no fato de que eles são ácido-dependentes e podem se beneficiar com tal tratamento. [97-101]. Como exemplo, o uso total de IBPs aumentou 7 vezes no período de 1993 a 2007 na Dinamarca, com o aumento substancial de 20 para 33 doses diárias por 1000 habitantes por dia no período de 2003 a 2007. Em 2006, aproximadamente 7% da população dinamarquesa foi tratada com IBPs. Enquanto o emprego de antagonistas do receptor H_2 declinou 72% no período de 1995 a 2006 na Austrália, o uso de IBPs combinados aumentou 1381%. [102-105]

Embora este uso liberado de IBPs esteja recomendado por muitos protocolos clínicos atuais para dispepsia [106-108], está bem documentado que estas drogas são muitas vezes inadequadamente prescritas para sintomas menores e sem indicações claras, onde os efeitos da terapêutica ácido-supressiva são controversos [100,104,109-113]. Como resultado, uma grande proporção de pacientes que utilizam IBPs não tem sintomas relacionados à acidez gástrica e, portanto, não apresentam indicações verdadeiras para tal terapêutica. Estudos também mostram que acima de 33% dos pacientes que iniciam tratamento com IBPs repetem as receitas sem indicação óbvia para a terapêutica de manutenção [100,114]. Essa conduta empírica pode complicar a suspensão dos IBPs por causa da hipersecreção ácida rebote, levando à recorrência de sintomas relacionados a doenças ácido-dependentes (azia, regurgitação ácida e dispepsia) e resultando na retomada da terapêutica [95,96].

De acordo com as observações de Hahnemann inicialmente citadas sobre “os tristes resultados do uso de medicamentos antagônicos”, McColl e Gillen [115] afirmam que “por essas drogas causarem esses sintomas, tal prescrição liberada é susceptível de criar a doença que as mesmas drogas são indicadas para tratar, fazendo com que os pacientes sem necessidade anterior de tal terapêutica requeiram tratamento intermitente ou em longo prazo”. Eles propõem uma série de mudanças na prescrição habitual dos IBPs, entre eles a

tentativa de restringir a utilização dos IBPs para distúrbios com indicação precisa e a obrigação de informar os pacientes sobre a hipersecreção ácida rebote e seus riscos.

O alerta desses autores *sinaliza que o uso indevido dos IBPs pode causar doenças semelhantes às que são indicadas para tratar*, endossando o alerta de Hahnemann sobre os efeitos nocivos do tratamento paliativo ou enantiopático e, indiretamente, corroborando o princípio da similitude. Criando ou exacerbando doenças dispépticas, bem como levando ao câncer, o uso indiscriminado dos IBPs pode causar “outro mal maior ou, muitas vezes, a incurabilidade, o perigo para a vida e a morte”:

“Se, como é muito natural prever, resultados desagradáveis sobrevêm de tal emprego antipático dos medicamentos, o médico comum imagina, então, que a cada piora da doença é suficiente uma dose mais forte do medicamento, com o que, do mesmo modo, há um alívio apenas passageiro e, quando quantidades cada vez maiores do paliativo se fazem necessárias, segue-se outro mal maior ou, muitas vezes, a incurabilidade, o perigo para a vida e a morte; *nunca, porém, a cura* de um mal há algum tempo ou há muito tempo existente”. (*Organon*, parágrafo 60) [3]

De acordo com os estudos clínicos citados, há evidências que o rebote ácido ocorre dentro de uma hora após o uso de dose padrão de antiácidos, dois dias após quatro semanas de antagonistas dos receptores H₂ e um ou duas semanas após quatro ou oito semanas dos IBPs, respectivamente. O fenômeno rebote tem a duração de 10 dias após quatro semanas de antagonistas dos receptores H₂ e dois ou quatro semanas após quatro ou oito semanas de IBPs, respectivamente. Cerca de 40% dos usuários de IBPs relataram hipersecreção ácida rebote. O *American Hospital Formulary Service* descreve recorrência de úlceras pépticas em 41% dos pacientes após 1-4 semanas da interrupção do uso crônico da cimetidina. Perfurações de úlceras pépticas crônicas também foram relatadas em consequência da hiperacidez rebote. [6,7,116]

Em consequência da complexidade do fenômeno, tratamentos longos com IBPs manifestam tardiamente a acidez rebote (2-3 meses após a retirada), consequentemente a um aumento na massa de células ECL e o correspondente período maior para a sua normalização fisiológica. Em tais casos, a hipersecreção ácida rebote também pode ser mais prolongada (2 meses), causando maiores consequências.

Confirmando o princípio da semelhança como “lei natural”, os relatos constantes de aumento dos eventos iatrogênicos após a suspensão de drogas paliativas modernas demonstram a importância do fenômeno rebote (reação vital homeopática) na promoção da alteração profunda do equilíbrio homeostático. Usando este efeito rebote de forma curativa, a homeopatia estimula o organismo a reagir contra suas próprias doenças.

Conclusão

A ação secundária ou reação vital do modelo homeopático está fundamentada nos estudos sobre o efeito rebote ou reação paradoxal de centenas de fármacos modernos utilizados em conformidade com o princípio dos contrários (terapia paliativa ou enantiopática). O

desenvolvimento da tolerância para um medicamento administrado repetidamente é resultado do mesmo processo adaptativo de regulação homeostática.

Apesar do efeito rebote se manifestar numa pequena proporção dos indivíduos, em virtude da sua natureza idiossincrática, esses eventos paradoxais assumem importância epidemiológica quando consideramos o enorme consumo atual de drogas enantiopáticas [9-12]. No caso dos IBPs, o efeito rebote assume grande importância porque eles são usados por uma grande parcela da população (“uso liberado”) e o fenômeno é despertado em uma grande porcentagem de usuários (cerca de 40%).

Analogamente aos medicamentos homeopáticos tradicionais, o efeito rebote das drogas modernas pode ser usado para fins terapêuticos, estimulando reações homeostáticas de cura desde que sejam prescritos de acordo ao princípio da semelhança de sintomas, como foi descrito em estudos anteriores. [6,7,117,118]

Nessa proposta, seguindo o raciocínio lógico de Hahnemann, estamos sugerindo incorporar 1250 novas substâncias à Matéria Médica Homeopática, alargando o espectro de ação da terapêutica homeopática e as bases científicas do princípio da similitude [119].

Solicitando a colaboração dos profissionais homeopatas na expansão, aperfeiçoamento e aplicação dessa proposta, em breve estaremos disponibilizando on-line o projeto intitulado “*Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude*”, dividido em três módulos: (1) *Fundamentação científica do princípio da similitude na farmacologia moderna*; (2) *Matéria médica homeopática dos fármacos modernos*; e (3) *Repertório homeopático dos fármacos modernos*. [120]

Referências

1. Hahnemann S. Essay on a new principle for ascertaining the curative power of drugs, with a few glances at those hitherto employed. In: Dudgeon RE. The lesser writings of Samuel Hahnemann. New Delhi: B. Jain Publishers, 1995.
2. Hahnemann S. Organon of homeopathic medicine. Third American edition. English version of the fifth German edition. New York: William Radde, 1849.
3. Hahnemann S. Organon of medicine. 6th Edn. (Translated by William Boericke). New Delhi: B Jain Publishers, 1991.
4. Dudgeon RE. Lectures on the theory and practice of homoeopathy. New Delhi: B Jain Publishers; 1982 (Reprint edition). Lectures VII e XII.
5. Hughes R. A manual of pharmacodynamics. 6th Edn. New Delhi: B Jain Publishers; 1980 (Second reprint edition). Lecture II.
6. Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica [Similar cures similar: the homeopathic cure principle based by the medical and scientific rationality]. São Paulo: Editorial Petrus, 1998.
7. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. Homeopathy. 1999;88(3):112-120.

8. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy*. 2006;95(4):229-236.
9. Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007;96(1):67-68.
10. Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007;96(2):135-137.
11. Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? *Homeopathy*. 2009;98(1):114-21.
12. Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2010;99(4):255-262.
13. Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004; 20(6):519-525.
14. Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007; 23(6):595-601.
15. Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Sep 10. [Epub ahead of print]
16. Gillen D, McColl KE. Problems related to acid rebound and tachyphylaxis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15(3):487-95.
17. Gillen D, McColl KE. Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors. *Pharmacol Toxicol*. 2001;89(6):281-6.
18. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, Kleveland PM, Sandvik AK. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(4):389-94.
19. FDA 2000. Ome-Mg Briefing Document 20-Oct-00. Rebound of gastric acid secretion. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a_11.pdf
20. Texter EC Jr. A critical look at the clinical use of antacids in acid-peptic disease and gastric acid rebound. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(2):97-108.
21. Hade JE, Spiro HM. Calcium and acid rebound: a reappraisal. *J Clin Gastroenterol*. 1992;15(1):37-44.
22. Decktor DL, Robinson M, Maton PN, Lanza FL, Gottlieb S. Effects of aluminum/magnesium hydroxide and calcium carbonate on esophageal and gastric pH in subjects with heartburn. *Am J Ther*. 1995;2(8):546-552.
23. Monés J, Carrio I, Sainz S, Berná L, Clavé P, Liskay M, Roca M, Vilardell F. Gastric emptying of two radiolabelled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. *Eur J Nucl Med*. 1995;22(10):1123-8.
24. Hürlimann S, Michel K, Inauen W, Halter F. Effect of Rennie Liquid versus Maalox Liquid on intragastric pH in a double-blind, randomized, placebo-controlled, triple cross-over study in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(6):1173-80.
25. Simoneau G. Absence of rebound effect with calcium carbonate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1996;21(4):351-7.
26. Aadland E, Berstad A. Parietal and chief cell sensitivity to pentagastrin stimulation before and after cimetidine treatment for duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol*. 1979;14(1):111-14.
27. Ghatei MA, Jung RT, Stevenson JC, Hillyard CJ, Adrian TE, Lee YC, et al. Bombesin: action on gut hormones and calcium in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(5):980-5.

28. Jones DB, Howden CW, Burget DW, Silletti C, Hunt RH. Alteration of H2 receptor sensitivity in duodenal ulcer patients after maintenance treatment with an H2 receptor antagonist. *Gut*. 1988;29(7):890-3.
29. el-Omar E, Banerjee S, Wirz A, Penman I, Ardill JE, McColl KE. Marked rebound acid hypersecretion after treatment with ranitidine. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(2):355-9.
30. Bodemar G, Walan A. Maintenance treatment of recurrent peptic ulcer by cimetidine. *Lancet*. 1978;1(8061):403-7.
31. Forrest JA, Fettes MR, McLoughlin GP, Heading RC. Effect of long-term cimetidine on gastric acid secretion, serum gastrin, and gastric emptying. *Gut*. 1979;20(5):404-7.
32. Festen HP, Lamers CB, Tangerman A, van Tongeren JH. Effect of treatment with cimetidine for one year on gastrin cell and parietal cell function and sensitivity to cimetidine in patients with duodenal or gastric ulcers. *Postgrad Med J*. 1980;56(660):698-701.
33. Mohammed R, Holden RJ, Hearn JB, McKibben BM, Buchanan KD, Crean GP. Effects of eight weeks' continuous treatment with oral ranitidine and cimetidine on gastric acid secretion, pepsin secretion, and fasting serum gastrin. *Gut*. 1983;24(1):61-6.
34. Frislid K, Aadland E, Berstad A. Augmented postprandial gastric acid secretion due to exposure to ranitidine in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21(1):119-22.
35. Fullarton GM, McLauchlan G, Macdonald A, Crean GP, McColl KE. Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H2 receptor antagonist. *Gut*. 1989;30(4):449-54.
36. Fullarton GM, Macdonald AM, McColl KE. Rebound hypersecretion after H2-antagonist withdrawal - a comparative study with nizatidine, ranitidine and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991;5(4):391-8.
37. Nwokolo CU, Smith JT, Sawyerr AM, Pounder RE. Rebound intragastric hyperacidity after abrupt withdrawal of histamine H2 receptor blockade. *Gut*. 1991;32(12):1455-60.
38. Kummer AF, Johnston DA, Marks IN, Young GO, Tigler-Wybrandi NA, Bridger SA. Changes in nocturnal and peak acid outputs after duodenal ulcer healing with sucralfate or ranitidine. *Gut*. 1992;33(2):175-8.
39. Smith AD, Gillen D, Cochran KM, El-Omar E, McColl KE. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1209-13.
40. Prichard PJ, Jones DB, Yeomans ND, Mihaly GW, Smallwood RA, Louis WJ. The effectiveness of ranitidine in reducing gastric acid-secretion decreases with continued therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;22(6):663-8.
41. Wilder-Smith CH, Ernst T, Gennoni M, Zeyen B, Halter F, Merki HS. Tolerance to oral H2-receptor antagonists. *Dig Dis Sci*. 1990;35(8):976-83.
42. Wilder-Smith C, Halter F, Ernst T, Gennoni M, Zeyen B, Varga L, Roehmel JJ, Merki HS. Loss of acid suppression during dosing with H2-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990;4 Suppl 1:15-27.
43. Nwokolo CU, Smith JT, Gavey C, Sawyerr A, Pounder RE. Tolerance during 29 days of conventional dosing with cimetidine, nizatidine, famotidine or ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990;4 Suppl 1:29-45.

44. Smith JT, Gavey C, Nwokolo CU, Pounder RE. Tolerance during 8 days of high-dose H₂-blockade: placebo-controlled studies of 24-hour acidity and gastrin. *Aliment Pharmacol Ther.* 1990;4 Suppl 1:47-63.
45. Rogers MJ, Holmfield JH, Primrose JN, Johnston D. The effects of 15 days of dosing with placebo, sufofotidine 600 mg nocte or sufofotidine 600 mg twice daily upon 24-hour intragastric acidity and 24-hour plasma gastrin. *Aliment Pharmacol Ther.* 1990;4 Suppl 1:65-74.
46. Nwokolo CU, Prewett EJ, Sawyerr AM, Hudson M, Lim S, Pounder RE. Tolerance during 5 months of dosing with ranitidine, 150 mg nightly: a placebo-controlled, double-blind study. *Gastroenterology.* 1991;101(4):948-53.
47. Merki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology.* 1994;106(1):60-4.
48. Misiewicz JJ. Clinical relevance of tolerance to peptic ulcer healing and relapse. *Aliment Pharmacol Ther.* 1990;4 Suppl 1:85-96.
49. McQuaid KR. Much ado about gastrin. *J Clin Gastroenterol.* 1991;13(3):249-54.
50. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1978;74(1):38-43.
51. Low J, Dodds AJ, Biggs JC. Fibrinolytic activity of gastroduodenal secretions--a possible role in upper gastrointestinal haemorrhage. *Thromb Res.* 1980;17(6):819-30.
52. Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion.* 1992;51 Suppl 1:59-67.
53. Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15(3):355-70.
54. Lind T, Cederberg C, Forssell H, Olausson M, Olbe L. Relationship between reduction of gastric acid secretion and plasma gastrin concentration during omeprazole treatment. *Scand J Gastroenterol.* 1988;23(10):1259-66.
55. Olbe L, Cederberg C, Lind T, Olausson M. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;166:27-32; discussion 41-2.
56. Driman DK, Wright C, Tougas G, Riddell RH. Omeprazole produces parietal cell hypertrophy and hyperplasia in humans. *Dig Dis Sci.* 1996;41(10):2039-47.
57. Prewett EJ, Hudson M, Nwokolo CU, Sawyerr AM, Pounder RE. Nocturnal intragastric acidity during and after a period of dosing with either ranitidine or omeprazole. *Gastroenterology.* 1991;100(4):873-7.
58. Tielemans Y, Willems G, Sundler F, Håkanson R. Self-replication of enterochromaffin-like cells in the mouse stomach. *Digestion.* 1990;45(3):138-46.
59. Solcia E, Rindi G, Silini E, Villani L. Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growths: relationships to gastrin, reduced acid secretion and gastritis. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1993;7(1):149-65.
60. Hakanson R, Chen D, Tielemans Y, Andersson K, Ryberg B, Sundler F, et al. ECL cells: biology and pathobiology. *Digestion.* 1994;55 Suppl 3:38-45.

61. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut*. 1996;39(5):649-53.
62. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology*. 1999;116(2):239-47.
63. Gillen D, Wirz AA, McColl KE. *Helicobacter pylori* eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment. *Gastroenterology*. 2004;126(4):980-8.
64. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(2):149-54.
65. el-Nujumi A, Williams C, Ardill JE, Oien K, McColl KE. Eradicating *Helicobacter pylori* reduces hypergastrinaemia during long-term omeprazole treatment. *Gut*. 1998;42(2):159-65.
66. Brenna E, Waldum HL. Trophic effect of gastrin on the enterochromaffin like cells of the rat stomach: establishment of a dose response relationship. *Gut*. 1992;33(10):1303-6.
67. Wallace JL, Cucala M, Mugridge K, Parente L. Secretagogue-specific effects of interleukin-1 on gastric acid secretion. *Am J Physiol*. 1991;261(4 Pt 1):G559-64.
68. Taché Y, Saperas E. Potent inhibition of gastric acid secretion and ulcer formation by centrally and peripherally administered interleukin-1. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;664:353-68.
69. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Hazenberg HJ, Bloemena E, Lindeman J, et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(9):1401-6.
70. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology*. 1997;113(1):15-24.
71. Eissele R, Brunner G, Simon B, Solcia E, Arnold R. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology*. 1997;112(3):707-17.
72. McColl KE, el-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29(3):687-703, viii.
73. Marshall BJ. *Campylobacter pylori*: its link to gastritis and peptic ulcer disease. *Rev Infect Dis*. 1990;12 Suppl 1:S87-93.
74. Tytgat GN, Rauws EA. *Campylobacter pylori* and its role in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19(1):183-96.
75. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2000;118(4):661-9.
76. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Aug 26. [Epub ahead of print]
77. Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2007;133(3):748-54.

78. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology*. 2007;133(3):755-60.
79. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ*. 1999;319(7209):550-3.
80. Loffeld RJ, van der Putten AB. Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *Digestion*. 2003;68(2-3):141-4.
81. Wang JS, Varro A, Lightdale CJ, Lertkowitz N, Slack KN, Fingerhood ML, et al. Elevated serum gastrin is associated with a history of advanced neoplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1039-45.
82. Wang TC, Dangler CA, Chen D, Goldenring JR, Koh T, Raychowdhury R, et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and Helicobacter infection in a mouse model of gastric cancer. *Gastroenterology*. 2000;118(1):36-47.
83. Fossmark R, Zhao CM, Martinsen TC, Kawase S, Chen D, Waldum HL. Dedifferentiation of enterochromaffin-like cells in gastric cancer of hypergastrinemic cotton rats. *APMIS*. 2005;113(6):436-49.
84. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol*. 2009;15(1):1-16.
85. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2009;100(9):1503-7.
86. Ekman L, Hansson E, Havu N, Carlsson E, Lundberg C. Toxicological studies on omeprazole. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1985;108:53-69.
87. Ryberg B, Axelson J, Håkanson R, Sundler F, Mattsson H. Trophic effects of continuous infusion of [Leu15]-gastrin-17 in the rat. *Gastroenterology*. 1990;98(1):33-8.
88. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem?. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):23-32.
89. Hodgson N, Koniaris LG, Livingstone AS, Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc*. 2005;19(12):1610-2.
90. Waldum HL, Gustafsson B, Fossmark R, Qvigstad G. Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct;50 Suppl 1:S39-44.
91. Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(1):39-46.
92. Fossmark R, Waldum H. Rebound acid hypersecretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(8):999-1000.
93. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009;137(1):80-87.
94. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1531-7.
95. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(6):945-54.

96. Reimer C, Bytzer P. Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(10):1182-8.
97. Bashford JN, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ.* 1998;317(7156):452-6.
98. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3118-22.
99. Pillans PI, Kubler PA, Radford JM, Overland V. Concordance between use of proton pump inhibitors and prescribing guidelines. *Med J Aust.* 2000;172(1):16-8.
100. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 1:55-63.
101. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 2008;336(7634):2-3.
102. Danish Medicines Agency. Medicinal product statistics in Denmark 2007. Copenhagen: Danish Medicines Agency. 2008.
103. Hollingworth S, Duncan EL, Martin JH. Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(10):1019-24.
104. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky De Muckadell OB. Use of anti-secretory medication: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(5):577-83.
105. Reimer C, Bytzer P. Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients - a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):725-32.
106. National Institute for Clinical Excellence (NICE). 2000/022 NICE issues guidance on proton pump inhibitors for dyspepsia. London, UK, 2000.
107. Talley NJ, Vakil N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(10):2324-37.
108. Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil NB, Delaney BC. A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States. *Med Decis Making.* 2008;28(1):44-55.
109. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2000;25(5):333-40.
110. Limmer S, Ittel TH, Wietholtz H. [Secondary and primary prophylaxis of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs or low-dose-aspirin: a review based on four clinical scenarios]. *Z Gastroenterol.* 2003;41(8):719-28.
111. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot MF, Robaday S, Hervé F, et al. [Validity of proton pump inhibitors' prescriptions in a department of internal medicine]. *Rev Med Interne.* 2007;28(2):86-93.
112. Ntaios G, Chatzinikolaou A, Kaiafa G, Savopoulos C, Hatzitolios A, Karamitsos D. Evaluation of use of proton pump inhibitors in Greece. *Eur J Intern Med.* 2009;20(2):171-3.
113. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, Anastasopoulou I, Anastasakou E, Kotsi P, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;54(2):163-8.

Publicações Científicas

114. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):377-85.
115. McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology.* 2009;137(1):20-2.
116. American Hospital Formulary Service Drug Information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1990, p. 1667-8.
117. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses.* 2003;60(2):276-283.
118. Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy.* 2005;94(4):265-266.
119. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy.* 2011;100(4). In press.
120. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira. 3v. 2011. Disponível em: www.newhomeopathicmedicines.com

Efeito rebote dos fármacos modernos: risco fatal da alopatia e embasamento farmacológico da homeopatia^{9,10,11,12}

[Referência: Teixeira MZ. Efeito rebote dos fármacos modernos: evento adverso grave desconhecido pelos profissionais de saúde. *Rev Assoc Med Bras.* 2013; 59(6): 629-638. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.003>.]

Resumo

O modelo homeopático de tratamento das doenças utiliza o ‘princípio da semelhança’ como método terapêutico, empregando medicamentos que causam determinados sintomas em indivíduos sadios para tratar sintomas semelhantes em indivíduos doentes (*similia similibus curentur*), com o intuito de estimular uma reação curativa do organismo contra os seus próprios distúrbios. Esta reação secundária (vital, homeostática ou paradoxal) do organismo está fundamentada no estudo do ‘efeito rebote’ dos fármacos modernos, evento adverso que pode causar transtornos graves após a descontinuação de diversas classes de tratamentos convencionais que utilizam o ‘princípio dos contrários’ como prática terapêutica (*contraria contrariis curentur*). Embora o fenômeno rebote seja um evento adverso estudado pela farmacologia moderna, ele é desconhecido pelos profissionais da saúde, privando a classe médica de um conhecimento necessário e fundamental ao manejo seguro dos fármacos. Apesar de se expressar numa pequena proporção de indivíduos suscetíveis, o efeito rebote assume importância epidemiológica em vista do enorme consumo de medicamentos pela população e da falta de esclarecimentos sobre o fenômeno. Este artigo apresenta uma revisão atualizada sobre o efeito rebote das drogas, relacionando-o ao princípio de cura homeopático.

Introdução

O método homeopático de tratamento das doenças baseia-se em quatro pilares ou pressupostos fundamentais: ‘princípio de cura pela similitude’, ‘experimentação de medicamentos em indivíduos sadios’, uso de ‘medicamentos dinamizados’ e prescrição de ‘medicamentos individualizados’. Embora se atribua grande importância ao ‘medicamento dinamizado’ (diluições e agitações seriadas dos medicamentos, ‘doses infinitesimais’ ou

⁹ Teixeira MZ. Rebound effect of drugs: fatal risk of conventional treatment and pharmacological basis of homeopathic treatment. *Int J High Dilution Res.* 2012; 11(39): 69-106. Disponível em: [ResearchGate](#)

¹⁰ Teixeira MZ. Similia similibus curentur: o princípio de cura homeopático fundamentado na farmacologia moderna. *Rev Med (São Paulo).* 2013; 92(3): 183-203. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v92i3p183-203>

¹¹ Teixeira MZ. Efeito rebote dos fármacos modernos: evento adverso grave desconhecido pelos profissionais de saúde. *Rev Assoc Med Bras.* 2013; 59(6): 629-638. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.003>

¹² Teixeira MZ. El efecto rebote de las drogas: un riesgo fatal para el tratamiento convencional y una base farmacológica para el tratamiento homeopático. *La Homeopatia de México* 2012; 81(681):13-40. Disponível em: [ResearchGate](#)

‘ultradiluições’), incorporado posteriormente ao modelo homeopático para minimizar as possíveis agravações sintomáticas advindas da aplicação da similitude terapêutica, as duas primeiras premissas são a base da episteme homeopática, restando ao medicamento individualizado (escolhido segundo a ‘totalidade característica de sintomas’) a condição inerente para que a reação terapêutica do organismo seja despertada^{1,2}.

Após observar que medicamentos utilizados para curar sintomas em indivíduos doentes causavam sintomas semelhantes quando experimentados por indivíduos sadios, Samuel Hahnemann buscou confirmar esta observação fenomenológica através do método científico da ‘analogia’ e da ‘enumeração’, encontrando centenas de confirmações (‘argumentos fortes’) nos relatos clínicos de médicos de todas as épocas e em diversas classes de drogas. Utilizando-se da lógica aristotélica indutiva (*modus ponens*), enunciou o princípio de cura pela similitude: *para uma substância medicinal curar sintomas no indivíduo doente ela deve causar sintomas semelhantes no indivíduo sadio*.

Inaugurando a homeopatia em 1796 com a publicação do *Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar o poder curativo das drogas*³, Hahnemann descreveu nesta revisão as ‘ações primárias diretas das drogas’ e as conseqüentes e opostas ‘ações secundárias indiretas do organismo’, organizando os efeitos farmacológicos de dezenas de medicamentos de sua época. Exemplificando esta sistematização no estudo da planta *Digitalis purpurea* ou ‘dedaleira’ (fonte das drogas ‘digitálicas’ modernas), empregada desde aquela época como medicamento antiarrítmico segundo a similitude terapêutica:

- *Ação primária direta (patogenética) da droga*: deprime a circulação, diminui a frequência dos batimentos cardíacos pela metade produzindo pulso lento e macio; produz inflamação nos gânglios, com sensação pruriginosa e dolorosa; inflamação das glândulas meibomianas; visões obscurecidas, parecendo que os objetos têm várias cores; convulsões; dores de cabeça violentas, vertigem, dor no estômago, grande diminuição dos poderes vitais, sensação de dissolução e aproximação da morte;
- *Ação secundária indireta (curativa) do organismo*: melhora da circulação com aumento da frequência cardíaca e pulso rápido, duro e pequeno; eficiente em inchaços ganglionares; cura das inflamações meibomianas; remove afecções semelhantes na retina; proveitosa em algumas formas de epilepsia, desde que acompanhadas de outros sintomas mórbidos que produz; cura de sintomas associados à sensação de dissolução e aproximação da morte.

Nos parágrafos 63 a 65 do *Organon da arte de curar*⁴, obra magna do modelo homeopático, Hahnemann esboçou uma explicação fisiológica para esta ‘lei natural de cura’, fundamentando o princípio da similitude na *ação primária da droga* e na subsequente e oposta *ação secundária* ou *reação vital do organismo*:

“Toda força que atua sobre a vida, todo medicamento afeta, em maior ou menor escala, a força vital, causando certa alteração no estado de saúde do Homem por um período de tempo maior ou menor. A isso se chama *ação primária*. [...] A essa ação, nossa força vital se esforça para opor sua própria energia. Tal ação oposta faz parte de nossa força de conservação, constituindo uma atividade automática da mesma, chamada *ação secundária* ou *reação*”. (*Organon*, parágrafo 63)

Hahnemann exemplificou este ‘mecanismo universal’ de ação dos medicamentos (ação primária da droga seguida pela ação secundária e oposta do organismo) observado nas distintas sensações e funções orgânicas, nos efeitos fisiológicos dos tratamentos paliativos (antagônicos, antipáticos, enantiopáticos ou de ‘ação contrária’ aos sintomas manifestos) empregados em sua época:

“[...] A mão que é banhada em água quente, a princípio fica muito mais quente do que a outra não banhada (ação primária); porém, após ser retirada da água quente e estar completamente enxuta novamente, torna-se fria depois de algum tempo e, finalmente, muito mais fria do que a outra (ação secundária). Depois de aquecida por um intenso exercício físico (ação primária), a pessoa é atingida por frio e tremores (ação secundária). Para quem ontem se aqueceu com bastante vinho (ação primária), hoje qualquer ventinho é muito frio (ação oposta do organismo, secundária). Um braço mergulhado por tempo muito longo em água muito fria é, a princípio, muito mais pálido e frio (ação primária) do que o outro; porém, fora da água e enxuto, torna-se, a seguir, não apenas mais quente do que o outro, mas também vermelho, quente e inflamado (ação secundária, reação da força vital). À ingestão de café forte, segue-se uma superexcitação (ação primária); porém, um grande relaxamento e sonolência (reação, ação secundária) permanecem por algum tempo se não continuarem a ser suprimidos através de mais café (paliativo, de curta duração). Após o sono profundo e entorpecedor produzido pelo ópio (ação primária), a noite seguinte será tanto mais insone (reação, ação secundária). Depois da constipação produzida pelo ópio (ação primária), segue-se a diarreia (ação secundária) e, após purgativos que irritam os intestinos, sobrevêm obstrução e constipação por vários dias (ação secundária). Assim, por toda parte, após a ação primária de uma potência capaz de, em grandes doses, transformar profundamente o estado de saúde do organismo sadio, é justamente o oposto que sempre ocorre (se, como se disse, tal fato realmente existe) na ação secundária, através de nossa força vital”. (*Organon*, parágrafo 65)

O tratamento homeopático emprega esta ação secundária (reação vital) do organismo como resposta terapêutica, administrando aos indivíduos doentes as drogas que causam sintomas semelhantes nos indivíduos sadios (*similia similibus curentur*), com o intuito de despertar uma reação vital curativa do organismo contra seus próprios distúrbios, restabelecendo o “estado normal de saúde”.

Enfatizando que esta ação secundária do organismo (de caráter oposto à ação primária da droga) pode ser observada “em todos os casos, sem exceção”, com doses ponderais ou infinitesimais, em indivíduos sadios ou doentes, Hahnemann elevou o princípio da similitude à categoria de ‘lei natural’ (*Organon*, parágrafos 58, 61, 110-112):

“Nas descrições mais antigas dos efeitos muitas vezes perigosos dos medicamentos ingeridos em doses excessivas, notam-se também certos estados que surgem não no início, mas no fim desses tristes acontecimentos, que eram de natureza exatamente oposta aos que haviam surgido inicialmente. Esses sintomas opostos da *ação primária* (§63) ou ação própria dos medicamentos sobre a força vital são a reação do princípio vital do organismo, portanto, *ação secundária* (§ 62-67), da qual, contudo, raramente ou quase nunca resta o menor vestígio em experiências feitas com doses moderadas em organismos sadios; quando, porém, as doses são pequenas, nunca resta absolutamente nada. No processo homeopático de cura, o organismo vivo produz, contra tais doses, tão somente a reação necessária para restabelecer o estado normal de saúde”. (*Organon*, parágrafo 112)

Descrevendo os resultados desagradáveis do emprego indiscriminado de medicamentos com ação antagônica aos sintomas manifestos (*Organon*, parágrafos 59-61), Hahnemann alertou para os riscos desta ação secundária (reação vital) do organismo produzir efeitos indesejáveis, “um outro mal maior ou, muitas vezes, a incurabilidade, o perigo para a vida e a morte”. Dessa forma, negando a eficácia dos tratamentos paliativos ou antipáticos (princípio dos contrários) no tratamento das doenças crônicas, Hahnemann validou o tratamento homeopático (princípio da similitude terapêutica) segundo a lógica aristotélica dedutiva *modus tollens* ou ‘modo que afirma pela negação’ (‘prova indireta’ ou ‘hipótese nula’ da bioestatística moderna):

“Se, como é muito natural prever, resultados desagradáveis sobrevêm de tal emprego antipático dos medicamentos, o médico comum imagina, então, que a cada piora da doença é suficiente uma dose mais forte do medicamento, com o que, do mesmo modo, há um alívio apenas passageiro e, quando quantidades cada vez maiores do paliativo se fazem necessárias, segue-se outro mal maior ou, muitas vezes, a incurabilidade, o perigo para a vida e a morte; *nunca, porém, a cura* de um mal há algum tempo ou há muito tempo existente”. (*Organon*, parágrafo 60)

Segundo a racionalidade científica e os conceitos farmacológicos modernos, a *ação primária* descrita por Hahnemann corresponde aos *efeitos terapêuticos, adversos e colaterais* das drogas convencionais. Por outro lado, a *ação secundária* ou *reação vital* do modelo homeopático corresponde ao *efeito rebote* ou *reação paradoxal do organismo*, observada após a descontinuação de inúmeras classes de fármacos que atuam de forma contrária aos sintomas das doenças (drogas paliativas, antagônicas ou enantiopáticas).

Com o intuito de embasar o *princípio de cura homeopático* (*ação secundária* ou *reação vital do organismo*) perante a farmacologia clínica e experimental, desde 1996 vimos estudando de forma sistemática o ‘efeito rebote’ dos fármacos modernos⁵⁻¹⁶. Esta revisão atualizada sobre o fenômeno rebote tem como objetivo fundamentar cientificamente o modelo homeopático de tratamento das doenças, além de alertar a classe médica sobre esse evento adverso que pode trazer sérios riscos à saúde dos pacientes.

Similitude na farmacologia moderna

Por definição¹⁷, ‘efeito rebote’ significa a “produção de sintomas opostos aumentados quando terminou o efeito de uma droga ou o paciente já não responde à droga; se uma droga produz um efeito rebote, a condição em que ela foi usada para tratar pode retornar ainda mais forte quando a droga é descontinuada ou perde a eficácia”. Analogamente, ‘efeito (reação) paradoxal’ significa uma resposta da droga oposta ao efeito previsto.

De forma generalizada, podemos entender o efeito rebote como uma manifestação automática e instintiva dos mecanismos homeostáticos do organismo no sentido de restabelecer o estado inicial alterado pela ação primária da droga, promovendo um efeito oposto e contrário ao esperado. Descrito em 1860 pelo fisiologista da Sorbonne Claude Bernard como *‘fixité du milieu intérieur’*, o termo ‘homeostase’ foi introduzido em 1929 pelo fisiologista de Harvard Walter Bradford Cannon para nomear a tendência ou a

capacidade dos seres vivos em manter a constância do meio interno através de auto-ajustes em seus processos fisiológicos. Estes ajustes fisiológicos compensatórios estão presentes em todos os níveis da organização biológica, desde os simples mecanismos celulares até as complexas funções psicoemocionais.

Segundo diversas revisões que estudaram o fenômeno¹⁸⁻²¹, o efeito rebote ocorre após a suspensão das drogas com ação contrária às manifestações sintomáticas ou fisiológicas das doenças (princípio dos contrários). Também denominada como ‘síndrome da retirada’ (*withdrawal syndrome*), esta interrupção do efeito direto ou primário do fármaco permite a expressão da reação homeostática do organismo no sentido de retornar ao estado basal, produzindo sintomas paradoxais (rebote) de intensidade e/ou frequência superior aos inicialmente suprimidos. Explicado, parcialmente, pela alteração na regulação ou na capacidade de resposta dos receptores fisiológicos envolvidos, o efeito rebote necessita de um tempo mínimo e específico (‘time-point’) para se manifestar, período este relacionado à metabolização da droga (‘meia-vida’) ou à ausência do efeito biológico, podendo também ocorrer em descontinuações temporárias (‘posologia inadequada’) ou sem que o fármaco seja suspenso (‘tolerância medicamentosa’).

Com manifestações e características distintas do ‘reaparecimento da doença de base após a ausência do efeito farmacológico do medicamento’, o fenômeno rebote apresenta sintomas de magnitudes superiores aos inicialmente suprimidos pelo tratamento paliativo (sintomas basais) e um efeito que pode permanecer por um período variável de horas a meses. Por suas características idiossincrásicas, se manifesta numa pequena proporção de indivíduos suscetíveis, sendo mais significativo em algumas classes de drogas.

Inicialmente descritas por Hahnemann (*Organon*, parágrafos 59, 64, 69)⁴, as propriedades dessa ação secundária (reação vital) do organismo estão confirmadas nos estudos do efeito rebote (reação paradoxal) da farmacologia clínica e experimental³⁻¹²: (i) se manifesta apenas em indivíduos suscetíveis; (ii) não depende do tipo de droga, do tempo de uso ou do tipo de sintoma (doença); (iii) ocorre após o término da ação primária (efeito biológico) da droga, como uma manifestação automática e instintiva do organismo; (iv) provoca sintomas opostos aos da ação primária da droga e de magnitude superior aos sintomas anteriores ao tratamento; (v) a magnitude de seu efeito é proporcional à intensidade da ação primária da droga.

Com o intuito de investigar a manifestação do efeito rebote (‘rebound effect’) ou reação paradoxal (‘paradoxical reaction’) do organismo nos fármacos modernos, pesquisamos compêndios farmacológicos^{22,23} e trabalhos científicos publicados nas principais bases de dados, encontrando descrições de piora ou agravamento dos sintomas basais após a descontinuação de inúmeras classes de drogas com ação paliativa ou antagônica aos sintomas, que corresponde à ação secundária ou reação vital do modelo homeopático.

Ilustrando esta universalidade do fenômeno rebote perante as inúmeras classes de fármacos enantiopáticos modernos⁵⁻¹⁶, drogas utilizadas no tratamento da *angina pectoris* (beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, dentre outros), promovendo a melhora da angina pela sua ação primária, podem desencadear exacerbações na intensidade

e/ou na frequência da dor torácica após sua descontinuação, em decorrência do efeito rebote. Drogas utilizadas no controle da hipertensão arterial (agonistas alfa-2 adrenérgicos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA, inibidores da MAO, nitratos, nitroprussiato de sódio, hidralazina, dentre outros) podem despertar hipertensão arterial rebote após cessar o efeito primário anti-hipertensivo. Medicamentos antiarrítmicos (adenosina, amiodarona, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, moricizina, procainamida, dentre outros), após a interrupção do tratamento, podem provocar uma exacerbação rebote das arritmias ventriculares basais. Drogas com efeito antitrombótico (argatroban, bezafibrato, heparina, salicilatos, varfarina, clopidogrel, dentre outros), empregadas por sua ação primária na profilaxia da trombose sanguínea, podem promover complicações trombóticas rebote. Drogas que apresentam efeito primário vasculoprotetor (pleiotrópico) (estatinas, por exemplo) podem despertar acidentes vasculares paradoxais.

De forma análoga, no emprego de fármacos psiquiátricos como os ansiolíticos (barbitúricos, benzodiazepinas, carbamatos, dentre outros), sedativo-hipnóticos (barbitúricos, benzodiazepinas, morfina, prometazina, zopiclone, dentre outros), estimulantes do sistema nervoso central (anfetaminas, cafeína, cocaína, mazindol, metilfenidato, dentre outros), antidepressivos (tricíclicos, inibidores da MAO, inibidores da recaptção de serotonina, dentre outros) ou antipsicóticos (clozapina, fenotiazínicos, haloperidol, pimozida, dentre outros) pode-se observar uma reação paradoxal do organismo após cessar a atividade biológica dos mesmos, promovendo sintomas opostos aos esperados na sua utilização terapêutica primária, com piora do quadro original. Drogas com ação antiinflamatória (corticosteróides, ibuprofeno, indometacina, paracetamol, salicilatos, dentre outros) podem desencadear inflamação rebote após o término de sua ação primária, assim como eventos tromboembólicos paradoxais (ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, salicilatos, rofecoxibe, celecoxibe, dentre outros) após sua ação antiagregante plaquetária primária. Fármacos com ação primária analgésica (cafeína, bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina, ergotamina, metisergida, opióides, salicilatos, dentre outros) podem apresentar importante hiperalgesia rebote.

Diuréticos (furosemida, torasemida, trianterene, dentre outros), utilizados para diminuir a volemia em diversos estados mórbidos (edema, hipertensão arterial, ICC, dentre outros), podem causar retenção rebote de sódio e potássio, aumentando a volemia basal. Broncodilatores (adrenérgicos, cromoglicato dissódico, epinefrina, ipatropio, nedocromil, salmeterol, formoterol, dentre outros), empregados no tratamento da asma brônquica, podem promover broncoconstrição rebote como resposta secundária do organismo à descontinuação do tratamento. Medicamentos utilizados no tratamento das gastrites e das úlceras gastroduodenais por sua ação primária antidispéptica (antiácidos, antagonistas do receptor H₂, misoprostol, sucralfato, inibidores das bombas de próton, dentre outros) podem despertar aumento rebote na produção de ácido clorídrico e gastrina, com agravamento do quadro de base. Drogas indicadas para o tratamento da osteoporose (bisfosfonatos, denosumabe, odanacatibe, dentre outros) podem causar fraturas atípicas paradoxais após o término de seu efeito biológico (meia-vida), em consequência do aumento rebote da atividade osteoclástica. Drogas imunomoduladoras (natalizumabe, fingolimode, dentre

outros), utilizadas no tratamento da esclerose múltipla, podem causar agravamento paradoxal da doença após o término de sua atividade biológica. Dentre outras⁵⁻¹⁶.

Apesar de se manifestar numa minoria de indivíduos (caráter idiossincrático), a magnitude do efeito rebote pode desencadear eventos adversos de grandes repercussões fisiológicas em algumas classes de fármacos modernos, reiterando a validade e a importância do seu uso terapêutico segundo o princípio da similitude (princípio de cura homeopático).

Efeito rebote das drogas antiagregantes plaquetárias^{7,8,13,16}

Ácido acetilsalicílico (AAS)

O AAS pertence à classe das drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINEs) e não seletivas das enzimas ciclooxigenases (COXs), que catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (COX-2) e tromboxanos (COX-1). Largamente utilizado na prevenção de eventos tromboembólicos, apresenta a propriedade primária de evitar a formação de trombos ao inibir a COX-1 [mediadora da atividade plaquetária ao estimular a síntese do tromboxano A₂ (TXA₂)] e a agregação plaquetária. Estudos clínicos e experimentais evidenciaram o tromboembolismo rebote após a descontinuação do AAS e outras drogas antiagregantes plaquetárias, desencadeando ataques isquêmicos transitórios (AIT), infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC).

Após a descontinuação de drogas antiagregantes plaquetárias empregadas na profilaxia do tromboembolismo, estudos experimentais^{24,25} evidenciaram a ocorrência de uma reação rebote ou paradoxal do organismo estimulando a produção de COX-1 e a atividade plaquetária (TXA₂) a níveis superiores aos anteriores ao tratamento, aumentando assim a probabilidade de eventos tromboembólicos em indivíduos suscetíveis.

Em comparação à manutenção do tratamento, estudos observacionais evidenciaram riscos 3-4 vezes maiores de acidentes vasculares (AIT, IAM e AVC) após a suspensão do AAS²⁶⁻²⁸, relacionando 4% desses eventos à descontinuação recente (6-30 dias) das drogas antiagregantes plaquetárias^{29,30}. Meta-análise³¹ com 50.279 pacientes em risco de desenvolver doença arterial coronariana (DAC) comparou a ‘adesão à terapia’ na prevenção de DAC e na revascularização do miocárdio com a ‘suspensão do AAS’ na incidência de DAC aguda e na implantação de ‘stent’ farmacológico, evidenciando que a não adesão ou suspensão do AAS esteve associada a um risco três vezes maior de ocorrência de eventos cardíacos graves (odds ratio, OR 3,14; IC 95% 1,75-5,61). Outra meta-análise (49.590 pacientes)³² mostrou que 10% das síndromes vasculares agudas são precedidas pela suspensão do AAS em intervalos de 4-8 dias para eventos coronarianos, 11-14 dias para eventos cerebrais e 18-26 dias para eventos periféricos.

Alterando o paradigma vigente, estudos recentes alertam sobre os riscos tromboembólicos (AIT, IAM e AVC) associados à suspensão do AAS no período perioperatório, priorizando a manutenção do AAS intraoperatório, apesar do conhecido risco hemorrágico^{33,34}.

Confirmando a agregação plaquetária rebote como um ‘fenômeno natural e universal’, todas as classes de antiagregantes plaquetários (salicilatos, heparina, varfarina, clopidogrel, dentre outros) induzem o tromboembolismo rebote após a sua suspensão, podendo causar acidentes vasculares graves e fatais³⁵⁻³⁹.

Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)

Diversos mecanismos estão relacionados ao aumento do risco vascular pelo uso dos AINEs: produção reduzida de prostaciclina no endotélio vascular, supressão da síntese do óxido nítrico, diminuição da neovascularização, supressão da atividade da adrenomedulina, produção aumentada de radicais livres, dentre outros. Esses mecanismos também afetam a atividade plaquetária, que desempenha um papel crucial no desenvolvimento dos eventos vasculares tromboembólicos. De forma análoga ao AAS, eventos vasculares rebote são descritos após a suspensão de todas as classes de AINEs (inibidores seletivos e não seletivos das COXs).

Confirmando resultados experimentais⁴⁰⁻⁴³ que evidenciaram agregação plaquetária rebote após a descontinuação dos AINEs, estudos observacionais mostraram aumento no risco de IAM⁴⁴ e AVC⁴⁵ nos indivíduos que suspenderam a droga 1 mês antes da manifestação do evento. Em relação aos antiinflamatórios inibidores seletivos da COX-2 (rofecoxibe, celecoxibe), estudos observacionais⁴⁶⁻⁵⁰ também evidenciaram alto risco de IAM, com eventos ocorrendo numa média de 9 (6-13) dias após a suspensão de baixas doses do fármaco. A duração do tratamento não esteve associada ao aumento do risco, que se manteve elevado nos primeiros 7 dias após a suspensão da droga e retornou à linha de base entre os dias 8 e 30, caracterizando o fenômeno rebote.

Analisando de forma comparativa o risco relativo (RR) de hospitalização por IAM em todas as classes de AINEs, estudo de caso-controle⁵¹ evidenciou resultados semelhantes: rofecoxibe (RR 1,36; IC 95% 1,18-1,58), diclofenaco (RR 1,40; IC 95% 1,19-1,65), meloxicam (RR 1,24; IC 95% 1,06-1,45) e indometacina (RR 1,36; IC 95% 1,15-1,61). De forma análoga, revisão sistemática⁵² com 1,60 milhão de pacientes mostrou a relação entre eventos cardiovasculares e o tratamento inicial (< 30 dias) com AINEs, em comparação à ausência de tratamento: rofecoxibe (RR 1,33; IC 95% 1,00-1,79; para doses □ 25mg/dia) e (RR 2,19; IC 95% 1,64-2,91; para doses □ 25mg/dia); diclofenaco (RR 1,40; IC 95% 1,16-1,70), meloxicam (RR 1,25; IC 95% 1,00-1,55) e indometacina (RR 1,30; IC 95% 1,07-1,60). Outra metanálise⁵³ (145.373 pacientes) evidenciou resultados semelhantes: rofecoxibe (RR 1,42; IC 95% 1,13-1,78) e diclofenaco (RR 1,63; IC 95% 1,12-2,37).

De forma análoga ao AAS e demais antiagregantes plaquetários, os AINEs induzem o tromboembolismo rebote após a sua suspensão, com evidências científicas crescentes⁵⁴⁻⁵⁷ da possibilidade de causarem eventos vasculares fatais, fundamentando a ação secundária e oposta do organismo após uma ação primária paliativa (princípio da similitude).

Efeito rebote das drogas broncodilatadoras^{7,9,13,16}

Nas últimas décadas, diversos estudos⁵⁸⁻⁶⁵ confirmaram a ocorrência de ‘broncoconstrição rebote’ após interrupção parcial ou completa de drogas broncodilatadoras, com ‘agravamento da asma’ e ‘aumento da reatividade brônquica’. Na explicação fisiológica desse fenômeno, o uso regular de drogas beta-agonistas está relacionado à tolerância aos efeitos da droga e à piora no controle da doença⁶⁶⁻⁷⁰. A ‘tolerância’ resulta de um mecanismo de retroalimentação negativa do sistema beta-adrenérgico, como uma resposta adaptativa à estimulação dos receptores, causando desacoplamento e internalização (dessensibilização) dos receptores, seguidos por uma diminuição na densidade e na expressão do gene dos receptores (‘down regulation’)⁷¹. Apesar da manutenção de certo grau de broncodilatação, o uso regular de beta-agonistas causa hiperreatividade brônquica. Esses efeitos, juntamente com uma redução na resposta ao subsequente resgate beta-agonista (tolerância), podem piorar o controle da asma, em vista da ausência do aumento evidente dos sintomas^{70,72}. Como descrito em estudos anteriores⁵⁸⁻⁶⁵, ‘hiperreatividade brônquica’ é o mesmo que ‘hiperreatividade rebote’ ou ‘broncoconstrição rebote’⁷³.

Mega ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado (SMART, 26.355 indivíduos), interrompido precocemente em 2002 após análise preliminar indicar risco de morte por asma nos pacientes que usavam salmeterol (beta-2 agonista de longa duração ou LABA)^{74,75}, teve seus resultados definitivos publicados somente em 2006⁷⁶, evidenciando mortes relacionadas a eventos respiratórios (RR 2,16; IC 95% 1,06-4,41), mortes relacionadas à asma (RR 4,37; IC 95% 1,25-15,34) e mortes relacionadas à asma com experiências de risco de morte (RR 1,71; IC 95% 1,01-2,89).

Meta-análise⁷⁷ envolvendo 33.826 pacientes asmáticos em uso de LABAs (salmeterol, formoterol) evidenciou asma com risco de morte (OR 2,1; IC 95% 1,5-3,0), asma grave exigindo hospitalização (OR 2,6; IC 95% 1,6-4,3), ataques de asma fatal (OR 1,8; IC 95% 1,1-2,9) e mortes relacionadas à asma (OR 3,5; IC 95% 1,3-9,3). Mesmo com a associação de corticosteróides inalatórios, o risco de hospitalização se manteve alto (OR 2,1; IC 95% 1,3-3,4), evidenciando a importância e a magnitude do efeito rebote.

Estudo de coorte retrospectivo recente analisou o risco de exacerbações de asma grave em 940.449 pacientes asmáticos, evidenciando internações e entubações significativas associadas ao uso de LABAs, quando comparados aos beta-agonistas de curta duração⁷⁸. Contrariando meta-análise anterior⁷⁹, que mostrou diminuição no risco de mortalidade na asma com a associação do salmeterol ao corticosteróide inalatório, meta-análise recente⁸⁰ evidenciou aumento no risco de morte tanto na monoterapia quanto na associação.

Além de exigir uma estratégia de avaliação e mitigação de risco para o uso seguro desses fármacos⁸¹⁻⁸³, a confirmação da broncoconstrição rebote fundamenta a manifestação da reação vital do organismo como mecanismo homeostático.

Efeito rebote das drogas antidepressivas^{7,10,13,16}

Assim como outras classes de medicamentos enantiopáticos, os antidepressivos apresentam efeito rebote dos sintomas da depressão após a descontinuação do tratamento (ou diminuição das doses recomendadas em indivíduos mais suscetíveis), com alterações evidentes nos receptores e/ou mediadores envolvidos.

Revisões que abordaram o tema^{19,84} descrevem a ‘síndrome da retirada’ após a suspensão de antidepressivos de todas as classes: “O fenômeno tem sido postulado estar associado com sintomas rebote, com o retorno da depressão após a interrupção abrupta. Sintomas da retirada estão associados com a maioria das classes de antidepressivos se a medicação é interrompida sem uma apropriada diminuição da dose e/ou frequência. Acredita-se que o fenômeno associado à retirada de quase todos os antidepressivos, incluindo os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), não está relacionado com a dependência à droga, mas com a redução dos níveis de serotonina (5-HT) intrassináptica, em consequência da diminuição do número ou da sensibilidade (‘down-regulation’) dos receptores pós-sinápticos”⁸⁴. O tratamento consiste em reintroduzir os antidepressivos e a prevenção em retirá-los gradualmente.

Esta síndrome da retirada caracteriza-se pelo ‘tempo específico para a emergência do novo’ (‘time-locked emergence of new’) ou ‘time-point’ e é claramente definida por sinais e sintomas quantificáveis que se manifestam após a suspensão ou diminuição de um antidepressivo utilizado durante algumas semanas⁸⁵. Tipicamente, os pacientes descrevem sintomas temporários que começam no período de uma semana após a interrupção do tratamento, apresentam intensidade leve e seguem um curso de tempo limitado, com a duração de até três semanas⁸⁶. Apesar dos dados da literatura mostrarem que a incidência destes sintomas rebote ocorre em pequena porcentagem da população^{86,87}, alguns estudos indicam que síndromes da retirada graves e incapacitantes podem ocorrer em até 5% dos pacientes⁸⁸, requerendo uma modificação brusca na estratégia terapêutica desses indivíduos suscetíveis. A literatura revela que a paroxetina está associada com uma proporção significativamente maior de reações rebote (cerca de 5% dos pacientes) em relação aos outros ISRS (fluoxetina, por exemplo), com deterioração em vários aspectos da saúde e do funcionamento orgânico^{86,89-92}. A explicação para esta diferença relaciona-se à ‘meia-vida longa’ do principal metabólito da fluoxetina, que age como um tamponante natural⁹³.

Como em outras classes de drogas, o efeito rebote não é específico para cada condição clínica (doença) particular em que o medicamento é utilizado, considerando-se que a síndrome da descontinuação dos antidepressivos é semelhante (incidência, natureza e extensão) nos tratamentos da depressão, síndrome do pânico, ansiedade generalizada, ansiedade social e transtorno obsessivo-compulsivo. De forma análoga, a duração do tratamento não influencia as reações de retirada⁹⁴.

Em uma revisão dos mecanismos neurobiológicos que envolvem a síndrome da retirada dos antidepressivos, Harvey e cols.⁹⁵ sugeriram uma perspectiva molecular preliminar e uma hipótese sobre as implicações neuronais da descontinuação da medicação, descrevendo as evidências que suportam a associação do efeito rebote dos antidepressivos com os distúrbios na atividade cerebral do glutamato e nas sínteses do óxido nítrico e do ácido gama-aminobutírico. Da mesma forma que o tratamento antidepressivo crônico resulta na

dessensibilização dos receptores de serotonina (5-HT_{1A}) pré e pós-sinápticos, a interrupção abrupta da inibição da recaptação de 5-HT causa um déficit temporário na disponibilização de 5-HT intra-sináptico em função da perda da inibição do controle pós-sináptico mediado pelos receptores 5-HT_{1A}, promovendo um aumento paradoxal na circulação de 5-HT⁹⁵⁻⁹⁷.

Nos últimos anos, diversos estudos alertam para o aumento da ‘suicidalidade’ (ideações, tentativas ou comportamentos suicidas) em usuários de antidepressivos, evento adverso grave que pode ser explicado pelo efeito rebote, desde que a meia-vida (‘time-point’) das drogas seja valorizada na avaliação do fenômeno^{92,98,99}. Meta-análise¹⁰⁰ avaliou a relação entre antidepressivos e suicidalidade em 4.582 pacientes pediátricos, encontrando RR de 1,66 (IC 95% 1,02-2,68) nos ensaios randomizados com ISRSs para o tratamento da depressão e RR de 1,95 (IC 95% 1,28-2,98) para todas as drogas e todas as doenças.

Outras meta-análises evidenciaram resultados semelhantes em adolescentes¹⁰¹ e adultos^{102,103}, assim como estudo de caso-controle¹⁰⁴ mostrou risco significativo de suicidalidade no início do tratamento e quando as doses foram descontinuadas (alteradas ou suspensas), alertando sobre os cuidados necessários no manejo dessa classe de drogas e fundamentando a ocorrência do efeito rebote e do princípio da similitude.

Efeito rebote das drogas hipolipemiantes (estatinas)^{11,13,16}

As estatinas são drogas amplamente prescritas para a redução do colesterol e são consideradas de primeira linha na prevenção da doença coronária e da aterosclerose. Atuam inibindo a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, limitante na biossíntese do colesterol endógeno e que catalisa a redução da HMG-CoA ao ácido mevalônico. A inibição desta enzima tem-se mostrado eficaz na redução do colesterol total, do colesterol de baixa densidade (LDL-C) e dos triglicerídeos, sendo útil no tratamento da aterosclerose e dos transtornos dislipidêmicos.

No entanto, os benefícios clínicos diretos das estatinas ultrapassam os seus efeitos hipolipemiantes. Além de reduzir a biossíntese do colesterol, a inibição do mevalonato pelas estatinas também reduz a síntese de importantes intermediários como os isoprenóides. Estes intermediários estão envolvidos na prenilação pós-traducional de diversas proteínas (Ras, Rho, Rac) que modulam uma variedade de processos, incluindo sinalização, diferenciação e proliferação celular. Dado o papel central destas proteínas isopreniladas na função endotelial, estabilidade da placa aterosclerótica, atividade plaquetária, coagulação, oxidação, respostas inflamatórias e imunológicas, podem-se prever os efeitos primários benéficos destes compostos numa série de transtornos (doenças cardiovasculares, osteoporose, doença de Alzheimer e demência vascular relacionada, infecções, etc.). Esses ‘efeitos pleiotrópicos’ envolvem ações vasculoprotetoras com melhora da função endotelial, aumento na biodisponibilidade do óxido nítrico (ON) com efeitos antioxidantes, inibição de respostas inflamatórias e trombogênicas, ações imunomodulatórias, regulação de células progenitoras e estabilização de placas ateroscleróticas¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Independente do aumento rebote na biossíntese do colesterol, evidências científicas sugerem que a interrupção súbita do tratamento com estatinas induz um agravamento rebote na atividade pleiotrópica (vasculoprotetora), aumentando a morbidade e a mortalidade de pacientes com doenças vasculares. A suspensão das estatinas induz uma elevada ativação das proteínas G heterotriméricas (Rho e Rac), desencadeando a produção de espécies reativas de oxigênio e a supressão na biodisponibilidade do ON, induzindo um estado pró-oxidante, pró-inflamatório e pró-trombótico, com deterioração da função endotelial.

Estudos epidemiológicos indicaram que a interrupção da terapia em pacientes com IAM e AVC isquêmico (AVCI) confere, respectivamente, uma probabilidade significativamente maior de deterioração cardiológica e neurológica precoces, com desfechos graves. Em resumo, a suspensão do tratamento com estatinas resulta em rápido retorno à disfunção endotelial inicial e à amplificação dos processos oxidativos e inflamatórios, aumentando os riscos da ocorrência de eventos vasculares¹⁰⁸⁻¹¹¹.

Estudos experimentais descreveram os mecanismos fisiológicos e moleculares envolvidos na síndrome da retirada das estatinas, ampliando assim o conhecimento sobre o mecanismo de ação do efeito rebote: (i) aumento dos marcadores da biossíntese do colesterol¹¹²⁻¹¹⁶; (ii) deterioração da função endotelial^{113,117-119}; (iii) aumento da inflamação e do estresse oxidativo¹²⁰⁻¹²³; e (iv) estimulação da resposta trombogênica¹¹³⁻¹¹⁶.

Estudos clínicos evidenciaram que a descontinuação das estatinas, especialmente após eventos vasculares agudos (IAM ou AVC), pode causar um efeito nocivo sobre os parâmetros cardiovasculares e a mortalidade (efeito rebote): pacientes que suspenderam o tratamento com estatinas apresentaram desfechos piores do que aqueles que mantiveram ou não utilizaram a droga. Estudos observacionais¹²⁴⁻¹²⁹ descreveram que a suspensão das estatinas aumentou o risco de mortalidade (secundária a eventos vasculares fatais) em relação à manutenção (2,3 a 7,5 vezes) e à ausência (1,25 a 1,69 vezes) de tratamento. Estudos intervencionais mostraram que a suspensão das estatinas aumentou significativamente o risco de mortalidade em relação à manutenção do tratamento (4,66 vezes)¹³⁰, além do risco de eventos vasculares fatais em relação à manutenção (2,27 a 8,67 vezes) e à ausência de tratamento (19,01 vezes)^{130,131}. A descontinuação das estatinas também é considerada preditora de mortalidade em um ano¹³².

Análise retrospectiva de 2.466 pacientes com hemorragia cerebral (2003-2008)¹³³ descreveu a relação entre o uso e a descontinuação das estatinas na incidência do AVCI, avaliando a gravidade do evento e a mortalidade em 30 dias. Em geral, 537 (21,7%) pacientes eram usuários de estatinas e foram menos propensos a apresentar AVCI severos na admissão hospitalar (54,7% versus 63,3%), apesar de possuírem taxas semelhantes de desfechos desfavoráveis (70% versus 67%) e mortalidade em 30 dias (36% versus 37%) em relação aos não usuários. As estatinas foram descontinuadas na admissão em 158 desses 537 (29,4%) pacientes, que se mostraram mais propensos a apresentar AVCI grave (65% versus 27%; $P < 0,01$), desfechos desfavoráveis (90% versus 62%; $P < 0,01$) e mortalidade em 30 dias (71% versus 21%; $P < 0,01$). Após o ajuste para a gravidade do AVCI, a descontinuação das estatinas permaneceu associada a desfechos desfavoráveis (OR ajustado 2,4; IC 95% 1,13-4,56) e elevada mortalidade (OR ajustado 2,0; IC 95% 1,30-3,04). Os

autores concluíram que a descontinuação das estatinas é um fator de piora nos desfechos e um marcador de mau prognóstico, conforme citado anteriormente.

Flint e cols.¹³⁴ apresentaram resultados semelhantes ao analisar os dados de 12.689 pacientes admitidos com AVCI em 17 hospitais americanos (2000-2007): pacientes que descontinuaram as estatinas na admissão apresentaram um risco de morte significativamente maior (RR 2,5; IC 95% 2,1-2,9; P < 0,001).

Ampliando o escopo de evidências sobre o princípio de cura homeopático, estudos recentes¹³⁵⁻¹⁴⁰ reforçaram as observações anteriores de que a suspensão das estatinas pode provocar deterioração rebote da função vascular (acidentes vasculares), alertando médicos e pacientes sobre esse evento adverso grave.

Efeito rebote das drogas supressoras da acidez gástrica^{12,13,16}

Segundo o FDA¹⁴¹, ‘hipersecreção ácida rebote’ é definida como “um aumento da secreção de ácido gástrico (basal e/ou estimulada) acima dos níveis pré-tratamento após a descontinuação da terapia antissecretora”. Sendo inicialmente descrito com o uso dos antagonistas dos receptores H₂ de histamina, esse rebote ácido está relacionado ao aumento da gastrina sérica e/ou ao aumento da regulação dos receptores H₂. Níveis elevados de gastrina ou hipergastrinemia são efeitos secundários da inibição crônica da secreção de ácido gástrico, observada na terapia antissecretora de longo prazo. O aumento da gastrina plasmática estimula a produção e a liberação de histamina pelas células enterocromafins (ECL), que estimula as células parietais a produzirem ácido gástrico. Além disso, um aumento da massa de células parietais pode ocorrer juntamente com o uso crônico de agentes antissecretoras, sendo esse um mecanismo adicional que explica o aumento da secreção ácida após a descontinuação do tratamento. Outra possível causa da secreção ácida rebote é o aumento da sensibilidade à histamina¹⁴².

A neutralização da acidez gástrica por antiácidos (hidróxido de alumínio/magnésio ou carbonato de cálcio), embora não seja um tratamento antissecretório, também pode causar acidez rebote após a suspensão do tratamento. Ensaios clínicos confirmaram essa hipótese ao observarem a ocorrência do efeito rebote após uma hora da administração de dose padrão de antiácidos a indivíduos saudáveis^{143,144}.

De forma análoga a outras drogas antagonistas competitivas, os antagonistas do receptor H₂ (cimetidina, famotidina, nizatidina e ranitidina) também causam hipersecreção ácida rebote após a retirada da droga. Embora o mecanismo exato ainda não esteja esclarecido, as principais hipóteses são de que o fenômeno rebote é causado pela maior capacidade de resposta dos receptores H₂ à estimulação da histamina após inibição crônica competitiva, ou que o ramo inibidor da secreção ácida esteja comprometido¹⁴⁵. Estudos com indivíduos saudáveis e pacientes mostraram que a hipersecreção ácida rebote após a descontinuação dos antagonistas dos receptores H₂ ocorre dentro de 2-3 dias após 4 semanas de tratamento, permanecendo por 10 dias¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

Inibidores da bomba de prótons (IBPs) (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol e pantoprazol) bloqueiam o último passo da secreção ácida, promovendo intensa e persistente diminuição da acidez gástrica e concomitante aumento na liberação de gastrina. Esta hipergastrinemia rebote resulta em estimulação contínua das células ECL com consequente hiperhistaminemia, sem induzir o aumento da secreção ácida em vista do bloqueio da bomba de prótons. Além disso, a estimulação da proliferação de células ECL induz ao aumento da sua massa, que permanece por mais tempo do que o efeito dos IBPs quando a droga é descontinuada. Como em qualquer manifestação do fenômeno rebote, a hipersecreção ácida rebote torna-se evidente em determinado momento ('time-point') após a suspensão do tratamento, em função da meia-vida da droga. Após um período suficiente de tratamento com IBPs, a hipersecreção ácida rebote ocorre a partir da segunda semana (meia-vida dos IBPs) até a normalização da massa de células ECL (cerca de 2 meses), ou seja, 2-3 meses após a interrupção do tratamento. Esse fenômeno é prolongado, permanecendo por dois meses após igual curso de tratamento, com a persistência da hipersecreção ácida significativamente elevada¹⁵⁰⁻¹⁵⁶.

A gastrina tem ação trófica sobre muitos tecidos, estimulando o crescimento *in vitro* de um grande número de linhagens de células tumorais, incluindo células de câncer de cólon. Embora alguns pesquisadores associem a hipergastrinemia ao risco aumentado de câncer de cólon, dois estudos populacionais de caso-controle realizados no Reino Unido (1987-2002) e na Dinamarca (1989-2005) não encontraram evidência de tal aumento em pacientes em uso regular de IBPs¹⁵⁷⁻¹⁵⁸. Porém, vale ressaltar que a hipergastrinemia rebote ocorre após algum tempo ('time-point') da suspensão do tratamento, fato não valorizado nesses estudos.

O aumento da doença do refluxo gastroesofágico observado nas últimas décadas pode estar relacionado ao uso excessivo e indevido de IBPs. Analogamente, a hipergastrinemia pode ter um efeito sobre a progressão do esôfago de Barrett para o câncer de esôfago, em função de um evidente aumento na incidência do adenocarcinoma na junção cardioesofageana, que coincide com o aumento da terapia ácido-supressiva¹⁵⁹⁻¹⁶². Estudo de coorte (1990-2003)¹⁶³ mostrou relação direta entre o aumento na incidência de câncer gástrico e o aumento no uso de IBPs, comparativamente ao uso de antagonistas do receptor H₂. Os autores sugerem que a hipergastrinemia é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico, em consequência do uso excessivo de IBPs. Pelo mesmo motivo, observa-se aumento na incidência de tumores carcinóides gástricos (influência da hipergastrinemia na síndrome de Zollinger-Ellison e na gastrite atrófica) nas últimas três décadas (400% em homens e 900% em mulheres)^{162,164-167}.

Evidências clínicas da hipersecreção ácida rebote após a suspensão dos IBPs foram descritas em estudos de intervenção recentes¹⁶⁸⁻¹⁷². Avaliando se a hipersecreção ácida rebote também ocorre em pacientes sem doença do refluxo gastroesofágico, alguns estudos descreveram piora dos sintomas em cerca de 70% dos usuários de longo prazo dos IBPs, após a descontinuação do tratamento^{168,170}.

Outros estudos¹⁷³⁻¹⁷⁷ concluem pela existência da acidez rebote após a suspensão dos IBPs, convidando os profissionais da saúde a ponderarem sobre os riscos e benefícios dessa terapêutica, além de reiterarem a dinâmica do tratamento homeopático.

Efeito rebote das drogas inibidoras da reabsorção óssea^{13,14,16}

A osteoporose é uma doença caracterizada pela redução da massa óssea e o aumento da fragilidade esquelética, afetando 10 milhões de americanos e mais de 75 milhões de pessoas em todo o mundo (20-30% de mulheres na pós-menopausa). Drogas antirreabsortivas como os bisfosfonatos (BFs) são consideradas o tratamento de escolha para reduzir o risco de fraturas osteoporóticas: inibindo a reabsorção óssea pela diminuição da atividade dos osteoclastos, os BFs (alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico) promovem aumento na densidade mineral óssea (DMO), reduzindo o risco de fraturas. Nos EUA, entre 2005-2009, mais de 150 milhões de prescrições de BFs foram dispensadas a pacientes ambulatoriais¹⁷⁸.

Os BFs apresentam propriedades farmacológicas específicas que os diferem de outros inibidores da reabsorção óssea, como a retenção no esqueleto (matriz óssea) e a persistência dos efeitos por longo prazo após a suspensão do tratamento¹⁷⁹. Essas características conferem uma ‘meia-vida longa’ aos BFs, dificultando a caracterização de um tempo específico para sua ação biológica (‘time-point’) e a consequente constatação temporal do efeito rebote.

Apesar do uso comprovado dos BFs para reduzir fraturas ‘típicas’ em pacientes com osteoporose, tem-se descrito nos últimos anos um aumento crescente de casos de fraturas ‘atípicas’ na região subtrocantérica ou na diáfise do fêmur com o uso dos BFs, com ausência de trauma (‘low-energy trauma’). Em 2010, a American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) publicou o relatório de uma força-tarefa que estudou uma série de questões relacionadas a este transtorno¹⁸⁰. Outras revisões sistemáticas discutiram as evidências clínicas e experimentais desse evento adverso secundário ao uso dos BFs, buscando compreender a patogênese do fenômeno¹⁸¹⁻¹⁸⁵.

As fraturas atípicas de fêmur consequentes ao uso dos BFs apresentam características radiológicas específicas (orientação transversa ou oblíqua, ausência de cominuição, espessamento cortical, fratura por estresse ou reação de estresse no lado sintomático e/ou contralateral) e manifestações clínicas exclusivas (longo pródromo de dor, bilateralidade e lenta consolidação). O fato de essas fraturas atípicas ocorrerem na ausência de história progressiva de trauma sugere uma patogênese sistêmica, pois a grande maioria desse tipo de fratura está associada a traumas significativos (acidentes de automóveis, por exemplo), nos quais a energia transmitida ao osso resulta na propagação de várias linhas de fratura, produzindo cominuições. Apesar da baixa incidência, a morbidade dessa fratura é elevada.

Apesar da hipótese inicial para as fraturas atípicas sugerir que o longo tempo de ação dos BFs, suprimindo a remodelação óssea, poderia levar à ‘hipermineralização’ e ao ‘acúmulo

de microdanos' comprometendo a integridade óssea, análises histomorfométricas de biópsias de ossos afetados revelaram ausência de hipermineralização e de alterações nos cristais de hidroxiapatita, indicando aumento na maturidade mineral óssea sem qualquer modificação nos índices de cristalização (mineralização) após o tratamento^{184,186-189}.

Analogamente às observações anteriores do efeito rebote em outras classes de drogas, estudos experimentais indicaram aumento paradoxal da atividade osteoclástica após a suspensão dos BFs^{185,186,190}. Esse 'efeito anti-osteolítico bifásico' foi demonstrado no aumento rebote dos marcadores da remodelação óssea (C-telopeptídeo tipo I do colágeno), das superfícies erodidas (3 vezes maior do que o basal) e do número de osteoclastos ativos (6 vezes maior do que o basal), após um decréscimo primário causado pela ação direta dos BFs. Essa magnitude do fenômeno rebote explica as fraturas completas sem trauma numa das regiões mais fortes do fêmur, assim como a demora na consolidação. Esses aspectos reforçam a hipótese do efeito rebote como principal mecanismo patogênico sistêmico das fraturas atípicas do fêmur. Outros estudos descreveram reabsorção óssea rebote após a suspensão de outras drogas antirreabsortivas (terapia hormonal e anticorpos monoclonais)¹⁸⁵.

Série de casos¹⁸⁴ e estudos epidemiológicos¹⁹¹⁻¹⁹⁵ evidenciaram claramente a associação entre o uso dos BFs por um período de tempo variável (3 meses a 9 anos) e a ocorrência dessas fraturas atípicas, descartando associação com o uso cumulativo da droga. Como citado anteriormente, esse período de tempo variável ('time-point') para a observação do fenômeno é consequência da meia-vida longa dos BFs (até 5 anos de ação após 1 ano de tratamento), peculiar aspecto das drogas de depósito que impede a observação do efeito rebote imediatamente após a suspensão do tratamento.

Enquanto a incidência de fratura de quadril diminuiu desde que os BFs começaram a ser usados nos EUA, fraturas subtrocantéricas ou na diáfise do fêmur aumentaram durante o mesmo período. Apesar destes tipos de fraturas representarem um subconjunto pequeno (5-10%) de todas as fraturas de fêmur e quadril, fraturas subtrocantéricas exercem efeitos importantes na morbidade e na mortalidade, com resultados semelhantes aos observados nas fraturas de quadril^{196,197}. Estudo prospectivo de 2 anos com 87 pacientes com fraturas subtrocantéricas mostrou taxa de mortalidade de 8% em 4 meses, 14% em 12 meses e 25% em 24 meses; cirurgia de revisão foi necessária em 8% e ao final do seguimento apenas 46% das pacientes recuperaram sua capacidade de andar, com 71% conseguindo viver em condições semelhantes àsquelas de antes da fratura¹⁹⁸.

Esses aspectos denotam o cuidado necessário com o manejo dos BFs, justificando os alertas crescentes a médicos e pacientes sobre a ocorrência desse evento adverso grave e endossando o tratamento através da similitude de sintomas.

Efeito rebote das drogas imunomoduladoras (natalizumabe)^{13,15,16}

Hipóteses atuais sustentam que o principal evento na patogênese da esclerose múltipla (EM) é a ativação dos linfócitos T auto-reativos na periferia que, após se proliferarem e atravessarem a barreira hemato-encefálica, desencadeiam uma cascata de eventos inflamatórios no SNC, culminando com a desmielinização e o dano axonal. A migração desses leucócitos através dessa barreira requer a interação com moléculas de adesão expressas na superfície das células, tais como selectinas, integrinas e seus receptores endoteliais. Natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, inibidor seletivo dessas moléculas de adesão, que impede a migração dos leucócitos ao SNC, reduzindo a frequência dos surtos, o número de lesões cerebrais e a progressão da doença.

Apesar dos efeitos primários benéficos do tratamento, estudos observacionais¹⁹⁹⁻²⁰⁷ evidenciaram uma piora na atividade basal da doença após a suspensão do natalizumabe (‘efeito rebote’ ou ‘síndrome inflamatória de reconstituição imune sem *leucoencefalopatia* multifocal progressiva’)^{208,209}, com intensa exacerbação dos sintomas, aumento do número e/ou tamanho das lesões desmielinizantes e progressão da doença.

Assim como observado com natalizumabe²¹⁰, fingolimode²¹¹ e drogas antagonistas do fator de necrose tumoral (infliximabe, adalimumabe, etanercepte)²¹², vale ressaltar que estudos recentes têm demonstrado uma alta frequência e intensidade de efeito rebote após a suspensão de outros agentes imunomoduladores usados em outras doenças,²¹³⁻²¹⁷ alertando para os riscos desta nova classe de drogas (modificadores da resposta biológica), que apresenta ação antagônica mais eficaz do que outras classes. Esta observação baseia-se em uma propriedade intrínseca ao fenômeno de rebote, na qual a magnitude da ação secundária do organismo é diretamente proporcional à intensidade da ação primária da droga.

Emprego dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude: uso terapêutico do efeito rebote²¹⁸⁻²²⁴

De forma análoga ao princípio da similitude terapêutica que a homeopatia emprega há mais de dois séculos, utilizando substâncias que causam determinados sintomas para tratar distúrbios semelhantes, recentemente, vem sendo sugerida pela farmacologia moderna uma nova estratégia de tratamento (‘paradoxical pharmacology’)²²⁵⁻²³⁰, propondo que “a exacerbação de uma doença pode fazer com que os mecanismos compensatórios e redundantes do organismo consigam uma resposta benéfica em longo prazo”, empregando os “efeitos paradoxais e bidirecionais das drogas” de forma terapêutica.

Essa ‘farmacologia paradoxal’ tem sido utilizada no emprego dos betabloqueadores e dos bloqueadores dos canais de cálcio na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), melhorando a contratilidade ventricular e diminuindo a mortalidade^{225,229,231,232}, além do emprego dos mesmos betabloqueadores no tratamento crônico da asma, promovendo broncodilatação e diminuição da inflamação nas vias respiratórias^{225,229,233}. No uso do efeito paradoxal antidiurético das tiazidas para tratar o diabetes insipidus, reduzindo a poliúria e aumentando a osmolalidade da urina²³⁴, e na aplicação do trióxido de arsênico (As₂O₃), importante agente carcinogênico, como promissor agente antineoplásico (na leucemia promielocítica aguda)^{235,236}. No emprego do efeito rebote dos contraceptivos orais como indutores da

ovulação (gravidez) em mulheres portadoras de esterilidade funcional²³⁷, e na utilização de drogas estimulantes do sistema nervoso central (anfetamina, metilfenidato, pemolina, etc.) no tratamento da hiperatividade^{238,239}, em vista de seu efeito bifásico. Dentre outros²³⁰.

De forma análoga ao método homeopático de tratamento, que utiliza ‘doses infinitesimais’ ou ‘ultradiluições’ dos medicamentos com o intuito de evitar uma possível agravação da doença na aplicação da similitude terapêutica, os proponentes desta proposta sugerem, como uma “boa regra geral”, iniciar o tratamento com “doses muito pequenas, aumentando-as gradativamente ao longo das semanas”²²⁵.

Com o intuito de aproximar racionalidades distintas e ampliar o escopo da terapêutica pelos semelhantes, vimos propondo na última década uma sistematização para a utilização do efeito rebote curativo de 1.250 fármacos modernos, administrando-se aos indivíduos doentes, em doses infinitesimais (‘medicamento dinamizado’), drogas que causaram eventos adversos semelhantes (segundo a ‘totalidade de sintomas’), com o intuito de estimular uma reação paradoxal curativa do organismo²¹⁸⁻²²⁴.

Para tornar esta proposta factível, foi elaborada uma *Matéria Médica Homeopática dos Fármacos Modernos* agrupando todos os efeitos primários ou patogénicos (terapêuticos, adversos e colaterais) dos 1.250 fármacos modernos descritos em *The United States Pharmacopeia Dispensing Information (USP DI)*²², em conformidade com a distribuição dos capítulos da matéria médica homeopática tradicional. Para facilitar a ‘seleção do medicamento individualizado’ - premissa indispensável ao sucesso do tratamento homeopático - a segunda etapa envolveu a elaboração de um *Repertório Homeopático dos Fármacos Modernos*, onde os sintomas patogénicos e seus medicamentos correspondentes foram organizados numa disposição anátomo-funcional em conformidade com o repertório homeopático clássico.

Intitulado *Novos Medicamentos Homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude*²²⁰⁻²²⁴, esse projeto de pesquisa está sistematizado e descrito em três livros eletrônicos (*Fundamentação Científica do Princípio da Similitude na Farmacologia Moderna*, *Matéria Médica Homeopática dos Fármacos Modernos* e *Repertório Homeopático dos Fármacos Modernos*) disponibilizados em um site bilíngue de livre acesso (<http://www.newhomeopathicmedicines.com>), permitindo que essa proposta seja analisada e aplicada por todos os colegas interessados.

Discussão

A ação secundária ou reação vital do modelo homeopático está fundamentada no efeito rebote dos fármacos modernos, observado após a descontinuação de centenas de drogas empregadas em conformidade com o princípio terapêutico dos contrários (ação antagônica, antipática, paliativa ou enantiopática aos sintomas das doenças). Investigada pela fisiologia integrativa através do complexo sistema psico-neuro-imuno-endócrino-metabólico, esta reação paradoxal ou homeostática (“life-preserving power”, segundo Hahnemann) promove

alterações orgânicas no sentido de manter o equilíbrio do meio interno alterado por fármacos, estímulos externos, aspectos psicoemocionais, etc.

Ampliando o espectro dessa reação paradoxal do organismo aos fatores psicoemocionais, estudos experimentais têm demonstrado que a inibição ou supressão dos pensamentos (pela terapia cognitiva, por exemplo) pode despertar um aumento paradoxal dos mesmos, que pode estar relacionado à etiopatogenia do agravamento de obsessões (transtornos obsessivo-compulsivos, etc.), fobias (fobia social, agorafobia, etc.), vícios (tabagismo, compulsão alimentar, etc.) e outras condições psicopatológicas²⁴⁰⁻²⁴⁷.

A gravidade das manifestações paradoxais mencionadas, despertando eventos iatrogênicos fatais, está em conformidade com o conceito farmacológico de efeito rebote, no qual a reação secundária do organismo apresenta intensidade superior ao fenômeno semelhante inicialmente suprimido. Apesar do efeito rebote se manifestar em uma pequena proporção dos indivíduos, em vista de sua natureza idiossincrática, esses eventos paradoxais assumem importância epidemiológica quando se considera o enorme consumo de medicamentos paliativos pela população.

Nos estudos controlados anteriormente mencionados, o risco de eventos vasculares tromboembólicos foi 3,4 vezes maior após a suspensão do AAS, 1,52 vezes maior após a retirada de AINEs, 1,67 vezes maior após a retirada do rofecoxibe e 1,69 vezes maior após a retirada das estatinas. O risco de pensamentos e comportamentos suicidas foi 6 vezes maior após a retirada dos ISRSs, enquanto o risco de broncoespasmos paradoxais fatais foi 4 vezes maior após a suspensão dos LABAs. Em estudos observacionais, o agravamento da esclerose múltipla, com sérias complicações, ocorre em cerca de 10% dos pacientes que descontinuaram o tratamento com natalizumabe.

O tempo para a manifestação do efeito rebote após a descontinuação das drogas enantiopáticas de meia-vida curta não mostrou variação significativa: em média, 10 dias para o AAS, 14 dias para os AINEs, 9 dias para o rofecoxibe, 7 dias para os ISRSs, 7 dias para as estatinas e 7-14 dias para os IBPs. A duração do efeito rebote foi de até 30 dias com o rofecoxibe, 21 dias com os ISRSs e 30 dias com os IBPs. A duração do tratamento, antes da descontinuação da droga, não apresentou correlação com o risco de induzir eventos paradoxais.

Analogamente aos eventos paradoxais fatais de outras drogas paliativas modernas, as taxas de mortalidade por asma aumentaram desde que os beta-agonistas inalatórios foram introduzidos no mercado, sendo incrementadas substancialmente nas últimas décadas com o uso de broncodilatadores de ação primária mais potente (LABAs)²⁴⁸⁻²⁵². LABAs causam, aproximadamente, 1 broncoespasmo rebote seguido de morte para cada 1.000 pacientes-ano-uso⁷⁷, correspondendo, em 2004, a 4.000-5.000 mortes apenas nos EUA (40.000-50.000 em todo o mundo)⁹. ISRSs causam, aproximadamente, 5 manifestações suicidas rebotes para cada 1.000 adolescentes-ano-uso, correspondendo, em 2007, a 16.500 comportamentos ou pensamentos suicidas anuais apenas nos EUA¹⁰. Em vista do tromboembolismo rebote, AAS causa, aproximadamente, 4 IAM²⁸ e 5 AVC²⁹ para cada 1.000 pacientes-ano-uso²⁷. Estudos descreveram o aumento da incidência de tumores

carcinóides gástricos nas últimas décadas, em vista do consumo crescente dos IBPs¹². BFs causam, aproximadamente, 1-3 fraturas atípicas paradoxais para cada 1.000 pacientes-ano-uso¹⁴. Em 2012, estima-se que em torno de 100.000 pacientes apresentaram agravação severa da EM após a suspensão do natalizumabe¹⁵.

Além das drogas citadas anteriormente, estudos recentes advertem para os evidentes riscos do efeito rebote das drogas analgésicas²⁵³⁻²⁵⁵ e psiquiátricas²⁵⁶⁻²⁵⁹, tendo em vista o elevado e crescente consumo pela população.

Conclusão

Um grande número de doenças iatrogênicas graves poderia ser evitado se a classe médica fosse elucidada sobre a ocorrência do efeito rebote dos fármacos modernos, minimizando o agravamento paradoxal do estado clínico com a descontinuação lenta e gradual ('desmame') dos medicamentos usados segundo o princípio dos contrários. Embora o efeito rebote não esteja incluído nos eventos adversos 'convencionais' das drogas, os "efeitos da descontinuação das drogas são parte da farmacologia das drogas"¹⁸ e deveriam ser rotineiramente incorporados ao ensino da farmacologia moderna.

Em conformidade com os alertas de Hahnemann para "os tristes resultados do emprego de medicamentos antagonistas", renomados pesquisadores endossam o cuidado para com os riscos do efeito rebote dos fármacos modernos. Após observar os efeitos prejudiciais da descontinuação do AAS em pacientes coronarianos³⁰, Emile Ferrari advertiu que a "terapia com aspirina não pode ser interrompida com segurança em caso algum, mas especialmente em pacientes com história de doença coronariana", enfatizando que essa evidência "serve como um lembrete para todos os médicos que tratam pacientes coronarianos de que a retirada da aspirina não deve ser aconselhada, devendo-se considerar recomendações alternativas"²⁶⁰.

Na mesma entrevista²⁶⁰, Richard Irwin, presidente na época do The American College of Chest Physicians, concluiu que "este estudo não só reforça a importância de que os pacientes coronarianos estejam em conformidade com a terapia com aspirina, mas envia uma mensagem para todos os médicos de que a decisão de descontinuar a terapia não deve ser tomada levemente". De forma análoga, McColl e Gillen¹⁷³ alertam para a evidência do fenômeno rebote com o uso dos IBPs, sinalizando que a prescrição liberal "é susceptível de criar a doença para a qual as drogas são projetadas para tratar, fazendo com que pacientes sem necessidade anterior de tal terapêutica passem a necessitar de tratamento intermitente ou em longo prazo".

Confirmando o princípio da similitude como 'lei natural e universal', as crescentes evidências sobre a ocorrência de eventos iatrogênicos graves e fatais após a suspensão de medicamentos paliativos demonstram a importância e a magnitude do fenômeno rebote (reação vital homeopática) em promover alterações profundas no equilíbrio orgânico.

Aplicando este efeito rebote de forma curativa, a homeopatia estimula o organismo a reagir contra as suas próprias enfermidades.

Utilizando-se da observação pura, premissa da pesquisa qualitativa fenomenológica moderna, Hahnemann ultrapassou o pensamento científico de sua época, traçando diretrizes para o tratamento das doenças que são validadas atualmente pela ciência contemporânea, embora sejam desprezadas pela classe médica, desconhecadora de seus princípios.

Referências

1. Teixeira MZ. Homeopatia: ciência, filosofia e arte de curar. Rev Med (São Paulo). 2006; 85(2): 30-43. Disponível em: http://medicina.fm.usp.br/gdc/docs/revistadc_88_30-43%20852.pdf.
2. Teixeira MZ. Evidências científicas da episteme homeopática. Rev Homeopatia (São Paulo). 2011; 74(1-2): 33-56. Disponível em: <http://www.aph.org.br/revista/index.php/aph/article/view/61/79>.
3. Hahnemann S. Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar o poder curativo das drogas. Rev Homeopatia (São Paulo). 1994; 59(3-4): 32-65.
4. Hahnemann S. Organon da arte de curar. 2a ed. Tradução de: Organon der Heilkunst. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, 1995.
5. Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998.
6. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. Homeopathy. 1999; 88(3): 112-120.
7. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. Homeopathy. 2006; 95(4): 229-236.
8. Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. Homeopathy. 2007; 96(1): 67-68.
9. Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. Homeopathy. 2007; 96(2): 135-137.
10. Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? Homeopathy. 2009; 98(1): 114-121.
11. Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. Homeopathy. 2010; 99(4): 255-262.
12. Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. Homeopathy. 2011; 100(3): 148-156.
13. Teixeira MZ. Rebound effect of drugs: fatal risk of conventional treatment and pharmacological basis of homeopathic treatment. Int J High Dilution Res. 2012; 11(39): 69-106.
14. Teixeira MZ. Antiresorptive drugs (bisphosphonates), atypical fractures and rebound effect: new evidence of similitude. Homeopathy. 2012; 101(4): 231-242.
15. Teixeira MZ. Immunomodulatory drugs (natalizumab), worsening of multiple sclerosis, rebound effect and similitude. Homeopathy. 2013; 102(3): 215-224.

16. Teixeira MZ. Efeito rebote dos fármacos modernos: evento adverso grave desconhecido pelos profissionais da saúde. Rev Assoc Med Bras. vol. 59 n° 6 nov/dez 2013. In press.
17. Webster's New World Medical Dictionary. 3rd Edition. John Wiley Consumer, 2008.
18. Hodding GC, Jann M, Ackerman IP. Drug withdrawal syndromes - A literature review. West J Med. 1980; 133: 383-391.
19. Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. Am Fam Physician. 1997; 56(2): 455-462.
20. Oniani TN, Akhvlediani GR. Influence of some monoamine oxidase inhibitors on the sleep-wakefulness cycle of the cat. Neurosci Behav Physiol. 1988; 18(4): 301-306.
21. Reidenberg MM. Drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. J Pharmacol Exp Ther. 2011; 339(2): 324-328.
22. The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia Dispensing Information. Easton, Mack Printing Co., 2004.
23. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Bethesda, Md., 1990.
24. Main C, Palmer S, Griffin S, Jones L, Orton V, Sculpher M, et al. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2004; 8(40): 1-156.
25. Lordkipanidzé M, Diodati JG, Pharand C. Possibility of a rebound phenomenon following antiplatelet therapy withdrawal: a look at the clinical and pharmacological evidence. Pharmacol Ther. 2009; 123(2): 178-186.
26. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. Arch Neurol. 2005; 62: 1217-1220.
27. Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. BMJ. 2011; 343: d4094.
28. García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Hill C, Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study. Neurology. 2011; 76: 740-746.
29. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. Neurology. 2004; 62: 1187-1189.
30. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2005; 45(3): 456-459.
31. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J. 2006; 27(22): 2667-2674.
32. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. J Intern Med. 2005; 257(5): 399-414.
33. Václavík J, Táborský M. Antiplatelet therapy in the perioperative period. Eur J Intern Med. 2011; 22(1): 26-31.

34. Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively?: clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. *Ann Surg.* 2012; 255(5): 811-819.
35. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004; 110(16): 2361-2367.
36. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG. The hazards of discontinuing acetylsalicylic acid therapy in those at risk of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2008; 23(5): 487-493.
37. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA.* 2008; 299(5): 532-539.
38. Kim YD, Lee JH, Jung YH, Cha MJ, Choi HY, Nam CM, et al. Effect of warfarin withdrawal on thrombolytic treatment in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2011; 18(9): 1165-1170.
39. Sambu N, Warner T, Curzen N. Clopidogrel withdrawal: is there a “rebound” phenomenon? *Thromb Haemost.* 2011; 105(2): 211-220.
40. Andrioli G, Lussignoli S, Ortolani R, Minuz P, Vella F, Bellavite P. Dual effects of diclofenac on human platelet adhesion in vitro. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996; 7(2): 153-156.
41. Andrioli G, Lussignoli S, Gaino S, Benoni G, Bellavite P. Study on paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation.* 1997; 21(5): 519-530.
42. Serebruany VL, Malinin AI, Bhatt DL. Paradoxical rebound platelet activation after painkillers cessation: missing risk for vascular events? *Am J Med.* 2006; 119(8): 707.e11-6.
43. Hernandez MR, Tonda R, Pino M, Serradell M, Arderiu G, Escolar G. Evaluation of effects of rofecoxib on platelet function in an in vitro model of thrombosis with circulating human blood. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34(4): 297-302.
44. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is associated with an increased risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 2472-2476.
45. Barthélémy O, Limbourg T, Collet JP, Beygui F, Silvain J, Bellemain-Appaix A, et al. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on cardiovascular outcomes in patients with stable atherothrombosis or multiple risk factors. *Int J Cardiol.* 2013; 163(3): 266-271.
46. Griffin MR, Stein CM, Graham DJ, Daugherty JR, Arbogast PG, Ray WA. High frequency of use of rofecoxib at greater than recommended doses: cause for concern. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; 13(6): 339-343.
47. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet.* 2002; 360(9339): 1071-1073.
48. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, McLaughlin JK, Norgard B, Friis S, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2005; 165(9): 978-984.
49. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med.* 2005; 142(7): 481-489.

50. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. Time variations in the risk of myocardial infarction among elderly users of COX-2 inhibitors. *CMAJ*. 2006; 174(11): 1563-1569.
51. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Grönroos JM, Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006; 27(14): 1657-1663.
52. McGettingan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006; 296(13): 1633-1644.
53. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006; 332(7553): 1302-1308.
54. Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sørensen R, Schramm TK, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3(4): 395-405.
55. Amer M, Bead VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev*. 2010; 18(4): 204-212.
56. Lordkipanidzé M, Harrison P. Beware of being caught on the rebound. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(1): 21-23.
57. Bavry AA, Khaliq A, Gong Y, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med*. 2011; 124(7): 614-620.
58. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet*. 1988; 1(8585): 554-558.
59. Cochrane GM. Bronchial asthma and the role of beta 2-agonists. *Lung*. 1990; 168 Suppl: 66-70.
60. Svedmyr N. The current place of beta 2-agonists in the management of asthma. *Lung*. 1990; 168 Suppl: 105-110.
61. Beach R, Young CL, Harkawat R, Gardiner PV, Avery AJ, Coward GA, et al. Effect on airway responsiveness of six weeks treatment with salmeterol. *Pulm Pharmacol*. 1993; 6(2): 155-157.
62. Yates DH, Sussman HS, Shaw MJ, Barnes PJ, Chung KF. Regular formoterol treatment in mild asthma. Effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(4 Pt 1): 1170-1174.
63. Bennett JA, Thompson Coon J, Pavord ID, Wilding PJ, Tattersfield AE. The airway effects of stopping regular oral theophylline in patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 45(4): 402-404.
64. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*. 2000; 94(8): 767-771.
65. van Schayck CP, Cloosterman SG, Bijl-Hofland ID, van den Hoogen H, Folgering HT, van Weel C. Is the increase in bronchial responsiveness or FEV1 shortly after cessation of beta2-agonists reflecting a real deterioration of the disease in allergic asthmatic patients?

- A comparison between short-acting and long-acting beta₂-agonists. *Respir Med.* 2002; 96(3): 155-162.
66. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet.* 1990; 336(8728): 1391-1396.
67. Lipworth BJ. Risks versus benefits of inhaled beta 2-agonists in the management of asthma. *Drug Saf.* 1992; 7(1): 54-70.
68. Wahedna I, Wong CS, Wisniewski AF, Pavord ID, Tattersfield AE. Asthma control during and after cessation of regular beta 2-agonist treatment. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148(3): 707-712.
69. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J.* 1994; 7(9): 1602-1609.
70. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta₂-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med.* 2004; 140(10): 802-813.
71. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(5 Pt 3): S146-153.
72. van Schayck CP, Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, van der Elshout FJ, Van Weel C. Potential masking effect on dyspnoea perception by short- and long-acting beta₂-agonists in asthma. *Eur Respir J.* 2002; 19(2): 240-245.
73. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006; 31(2-3): 279-288.
74. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory: “Long-Acting Beta Agonist (LABA) Information”. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm199565.htm>.
75. Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *Lancet.* 2005; 366(9493): 1261-1262; discussion 1262.
76. Nelson HS, Weiss ST, Bleeker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006; 129(1):15-26.
77. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med.* 2006; 144(12): 904-912.
78. Guo JJ, Tsai K, Kelton CM, Bian B, Wigle PR. Risk of serious asthma exacerbations associated with long-acting beta agonists among patients with asthma: a retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106(3): 214-222.
79. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax.* 2010; 65(1): 39-43.
80. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 4: CD006923.
81. Williams D. Long-acting beta₂ agonists for asthma: a clinical paradox. *Consult Pharm.* 2010; 25(11): 756-759.
82. Beasley R, Perrin K, Weatherall M, Wijesinghe M. Call for withdrawal of LABA single-therapy inhaler in asthma. *Lancet.* 2010; 376(9743): 750-751.
83. Mysore S, Ruffin RE. Long-acting β-agonists in asthma management: what is the current status? *Drugs.* 2011; 71(16): 2091-2097.

84. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs*. 2007; 67(12): 1657-1663.
85. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(Suppl 7): 5-10.
86. Tamam L, Ozpoyraz N. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review. *Adv Ther*. 2002 19(1) 17-26.
87. Price J, Waller P, Wood S, MacKay AV. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol*. 1996; 42(6): 757-63.
88. Haddad P, Anderson I, Rosenbaum JF. Antidepressant discontinuation syndromes. In: Haddad P, Dursun S, Deakin B, editors. *Adverse syndromes and Psychiatric drugs*. Oxford: Oxford University Press, 2004; 184-205.
89. Weller I. Report of the Committee on Safety of Medicines Expert Working Group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. London: London Stationery Office, 2005.
90. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomised clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998; 44(2): 77-87.
91. Hindmarch I, Kimber S, Cockle S. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000; 15(6): 305-318.
92. Judge R, Parry M, Quail D, Jacobson JG. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17(5): 217-225.
93. Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18(3): 193-197.
94. Baldwin D, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10(1): 73-84.
95. Harvey BH, Retief R, Korff A, Wegener G. Increased hippocampal nitric oxide synthase activity and stress responsiveness after imipramine discontinuation: role of 5HT_{2A/C}-receptors. *Metab Brain Dis*. 2006; 21(2-3): 211-220.
96. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. 1996; 16(5): 356-362.
97. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs: part 2: antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010; 48(7): 9-12.
98. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2000; 85(1): 11-28.
99. Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol*. 2008; 22(3): 330-332.
100. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(3): 332-339.

101. Hetrick S, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (ISRSs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3): CD004851.
102. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ.* 2009; 339: b2880.
103. Carpenter DJ, Fong R, Kraus JE, Davies JT, Moore C, Thase ME. Meta-analysis of efficacy and treatment-emergent suicidality in adults by psychiatric indication and age subgroup following initiation of paroxetine therapy: a complete set of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2011; 72(11): 1503-1514.
104. Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt: a retrospective, nested case-control study. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70(8): 1069-1077.
105. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(5): 467-478.
106. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, Hausenloy DJ. Statins and cardioprotection - more than just lipid lowering?. *Pharmacol Ther.* 2009; 122(1): 30-43.
107. Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf.* 2009; 4(3): 209-228
108. Endres M, Laufs U. Discontinuation of statin treatment in stroke patients. *Stroke.* 2006; 37(10): 2640-2643.
109. Biccard BM. A peri-operative statin update for non-cardiac surgery. Part I: The effects of statin therapy on atherosclerotic disease and lessons learnt from statin therapy in medical (non-surgical) patients. *Anaesthesia.* 2008; 63(1): 52-64.
110. Williams TM, Harken AH. Statins for surgical patients. *Ann Surg.* 2008; 247(1): 30-37.
111. Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27 Suppl 1: 126-133.
112. Stone BG, Evans CD, Prigge WF, Duane WC, Gebhard RL. Lovastatin treatment inhibits sterol synthesis and induces HMG-CoA reductase activity in mononuclear leukocytes of normal subjects. *J Lipid Res.* 1989; 30(12): 1943-1952.
113. Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Di Renzo M, Leo A, et al. Platelet hyperactivity after statin treatment discontinuation. *Thromb Haemost.* 2003; 90(3): 476-482.
114. Pappu AS, Bacon SP, Illingworth DR. Residual effects of lovastatin and simvastatin on urinary mevalonate excretions in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lab Clin Med.* 2003; 141(4): 250-256.
115. Chen H, Ren JY, Xing Y, Zhang WL, Liu X, Wu P, et al. Short-term withdrawal of simvastatin induces endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a dose-response effect dependent on endothelial nitric oxide synthase. *Int J Cardiol.* 2009; 131(3): 313-320.
116. Chu CS, Lee KT, Lee MY, Su HM, Voon WC, Sheu SH, et al. Effects of atorvastatin and atorvastatin withdrawal on soluble CD40L and adipocytokines in patients with hypercholesterolaemia. *Acta Cardiol.* 2006; 61(3): 263-269.

117. Laufs U, Endres M, Custodis F, Gertz K, Nickenig G, Liao JK, et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation*. 2000; 102(25): 3104-3110.
118. Gertz K, Laufs U, Lindauer U, Nickenig G, Böhm M, Dirnagl U, et al. Withdrawal of statin treatment abrogates stroke protection in mice. *Stroke*. 2003; 34(2): 551-557.
119. Chen H, Ren JY, Xing Y, Zhang WL, Liu X, Wu P, et al. Short-term withdrawal of simvastatin induces endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a dose-response effect dependent on endothelial nitric oxide synthase. *Int J Cardiol*. 2009; 131(3): 313-320.
120. Lee KT, Lai WT, Chu CS, Tsai LY, Yen HW, Voon WC, et al. Effect of withdrawal of statin on C-reactive protein. *Cardiology*. 2004; 102(3): 166-170.
121. Li JJ, Li YS, Chu JM, Zhang CY, Wang Y, Huang Y, et al. Changes of plasma inflammatory markers after withdrawal of statin therapy in patients with hyperlipidemia. *Clin Chim Acta*. 2006; 366(1-2): 269-273.
122. Thomas MK, Narang D, Lakshmy R, Gupta R, Naik N, Maulik SK. Correlation between inflammation and oxidative stress in normocholesterolemic coronary artery disease patients 'on' and 'off' atorvastatin for short time intervals. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2006; 20(1): 37-44.
123. Sposito AC, Carvalho LS, Cintra RM, Araújo AL, Ono AH, Andrade JM, et al. Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal. *Atherosclerosis*. 2009; 207(1):191-194.
124. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 107(3): e27.
125. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, Wright RS, Every N, Goldberg RJ, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004; 164(19): 2162-2168.
126. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005; 96(5): 611-616.
127. Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, Davignon J, Kastelein JJ, Vidakovic R, et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2007; 100(2): 316-320.
128. Cubeddu LX, Seamon MJ. Statin withdrawal: clinical implications and molecular mechanisms. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(9): 1288-1296.
129. Risselada R, Straatman H, van Kooten F, Dippel DW, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009; 40(8): 2887-2892.
130. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yáñez M, García-Gil M, Leira R, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007; 69(9): 904-910.
131. Lesaffre E, Kocmanová D, Lemos PA, Disco CM, Serruys PW. A retrospective analysis of the effect of noncompliance on time to first major adverse cardiac event in LIPS. *Clin Ther*. 2003; 25(9): 2431-2447.

132. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38(10): 2652-2657.
133. Dowlatshahi D, Demchuk AM, Fang J, Kapral MK, Sharma M, Smith EE; Registry of the Canadian Stroke Network. Association of statins and statin discontinuation with poor outcome and survival after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012; 43(6): 1518-1523.
134. Flint AC, Kamel H, Navi BB, Rao VA, Faigeles BS, Conell C, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke*. 2012; 43(1): 147-154.
135. Pineda A, Cubeddu LX. Statin rebound or withdrawal syndrome: does it exist? *Curr Atheroscler Rep*. 2011; 13(1): 23-30.
136. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol*. 2011; 68(5): 573-579.
137. Flaster M, Morales-Vidal S, Schneck MJ, Biller J. Statins in hemorrhagic stroke. *Expert Rev Neurother*. 2011; 11(8): 1141-1149.
138. Jasińska-Stroschein M, Owczarek J, Wejman I, Orszulak-Michalak D. Novel mechanistic and clinical implications concerning the safety of statin discontinuation. *Pharmacol Rep*. 2011; 63(4): 867-879.
139. Fallouh N, Chopra V. Statin withdrawal after major noncardiac surgery: risks, consequences, and preventative strategies. *J Hosp Med*. 2012; 7(7): 573-579.
140. Padala KP, Padala PR, McNeilly DP, Geske JA, Sullivan DH, Potter JF. The Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Cognition in Patients With Alzheimer's Dementia: A Prospective Withdrawal and Rechallenge Pilot Study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012; 10(5): 296-302.
141. FDA 2000. Ome-Mg Briefing Document 20-Oct-00. Rebound of gastric acid secretion. Disponível em: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a_11.pdf.
142. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, Kleveland PM, Sandvik AK. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45(4): 389-394.
143. Decktor DL, Robinson M, Maton PN, Lanza FL, Gottlieb S. Effects of aluminum/magnesium hydroxide and calcium carbonate on esophageal and gastric pH in subjects with heartburn. *Am J Ther*. 1995; 2(8): 546-552.
144. Monés J, Carrio I, Sainz S, Berná L, Clavé P, Liskay M, et al. Gastric emptying of two radiolabelled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. *Eur J Nucl Med*. 1995; 22(10): 1123-1128.
145. el-Omar E, Banerjee S, Wirz A, Penman I, Ardill JE, McColl KE. Marked rebound acid hypersecretion after treatment with ranitidine. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(2): 355-359.
146. Mohammed R, Holden RJ, Hearn JB, McKibben BM, Buchanan KD, Crean GP. Effects of eight weeks' continuous treatment with oral ranitidine and cimetidine on gastric acid secretion, pepsin secretion, and fasting serum gastrin. *Gut*. 1983; 24(1): 61-66.
147. Fullarton GM, McLauchlan G, Macdonald A, Crean GP, McColl KE. Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H₂ receptor antagonist. *Gut*. 1989; 30(4): 449-454.

148. Fullarton GM, Macdonald AM, McColl KE. Rebound hypersecretion after H₂-antagonist withdrawal - a comparative study with nizatidine, ranitidine and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991; 5(4): 391-398.
149. Smith AD, Gillen D, Cochran KM, El-Omar E, McColl KE. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(5): 1209-1213.
150. Solcia E, Rindi G, Silini E, Villani L. Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growths: relationships to gastrin, reduced acid secretion and gastritis. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1993; 7(1): 149-165.
151. Håkanson R, Chen D, Tielemans Y, Andersson K, Ryberg B, Sundler F, et al. ECL cells: biology and pathobiology. *Digestion.* 1994; 55 Suppl 3: 38-45.
152. Driman DK, Wright C, Tougas G, Riddell RH. Omeprazole produces parietal cell hypertrophy and hyperplasia in humans. *Dig Dis Sci.* 1996; 41(10): 2039-2047.
153. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut.* 1996; 39(5): 649-653.
154. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology.* 1999; 116(2): 239-247.
155. Gillen D, Wirz AA, McColl KE. *Helicobacter pylori* eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment. *Gastroenterology.* 2004; 126(4): 980-988.
156. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(2): 149-154.
157. Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2007; 133(3): 748-754.
158. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology.* 2007; 133(3): 755-760.
159. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ.* 1999; 319(7209): 550-553.
160. Loffeld RJ, van der Putten AB. Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *Digestion.* 2003; 68(2-3): 141-144.
161. Wang JS, Varro A, Lightdale CJ, Lertkowitz N, Slack KN, Fingerhood ML, et al. Elevated serum gastrin is associated with a history of advanced neoplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(5): 1039-1045.
162. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26(6): 624-631.
163. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2009; 100(9): 1503-1507.
164. Hung PD, Schubert ML, Mihás AA. Zollinger-Ellison Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2003; 6(2): 163-170.

165. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(1): 23-32.
166. Hodgson N, Koniaris LG, Livingstone AS, Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc.* 2005; 19(12): 1610-1612.
167. Waldum HL, Gustafsson B, Fossmark R, Qvigstad G. Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci.* 2005; 50 Suppl 1: S39-44.
168. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(6): 945-54.
169. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology.* 2009; 137(1): 80-87.
170. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(7): 1531-1537.
171. Reimer C, Bytzer P. Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22(10): 1182-1188.
172. Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46(4): 398-405.
173. McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology.* 2009; 137(1): 20-22.
174. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med.* 2009; 122(10): 896-903.
175. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(19): 2323-2330.
176. Oh S. Proton pump inhibitors - uncommon adverse effects. *Aust Fam Physician.* 2011; 40(9): 705-708.
177. Niv Y. Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients. *Med Hypotheses.* 2011; 77(3): 451-452.
178. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for Osteoporosis - Where Do We Go from Here? *N Engl J Med.* 2012; 366(22): 2048-2051.
179. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008; 19(6): 733-759.
180. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al; American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(11): 2267-2294.
181. Schneider JP. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk. *Geriatrics.* 2009; 64(1): 18-23.
182. Agarwal S, Agarwal S, Gupta P, Agarwal PK, Agarwal G, Bansal A. Risk of atypical femoral fracture with long-term use of alendronate (bisphosphonates): a systemic review of literature. *Acta Orthop Belg.* 2010; 76(5): 567-571.

183. Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep.* 2010; 8(1): 34-39.
184. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. *Bone.* 2010; 47(2): 169-180.
185. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: Effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk-a perspective. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(5): 963-974.
186. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res.* 2009; 24(10): 1736-1740.
187. Zoehrer R, Roschger P, Paschalis EP, Hofstaetter JG, Durchschlag E, Fratzl P, et al. Effects of 3- and 5-year treatment with risedronate on bone mineralization density distribution in triple biopsies of the iliac crest in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(7): 1106-1112.
188. Boivin G, Bala Y, Chapurlat RD, Delmas PD. Long-term treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal women: effects on the degree of mineralization and microhardness of bone. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(Suppl 1): S10.
189. Roschger P, Lombardi A, Misof BM, Maier G, Fratzl-Zelman N, Fratzl P, et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res.* 2010; 25(1): 48-55.
190. Kitano M, Ogata A, Sekiguchi M, Hamano T, Sano H. Biphasic anti-osteoclastic action of intravenous alendronate therapy in multiple myeloma bone disease. *J Bone Miner Metab.* 2005; 23(1): 48-52.
191. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register based national cohort study. *J Bone Miner Res.* 2009; 24(6): 1095-1102.
192. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al; Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med.* 2010; 362(19): 1761-1771.
193. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA.* 2011; 305(8): 783-789.
194. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(12): 5258-5265.
195. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med.* 2011; 364(18): 1728-1737.
196. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, Einhorn TA, Wang Y, Steinbuch M, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int.* 2010; 21(3): 399-408.

197. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(3): 553-560.
198. Ekstrom W, Nemeth G, Samnegard E, Dalen N, Tidermark J. Quality of life after a subtrochanteric fracture: a prospective cohort study on 87 elderly patients. *Injury.* 2009; 40(4): 371-376.
199. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, Barkhof F, Uitdehaag BM, Polman CH. Postwithdrawal rebound increase in T2lesional activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology.* 2008; 70(13 Pt 2): 1150-1151.
200. Perumal J, Hreha S, Bao F, Zak I, Caon C, Tselis A, et al. Post-natalizumab associated rebound or CNS immune reconstitution syndrome: clinical and MRI findings. *Mult Scler.* 2009; 15(Suppl 2): S119.
201. Killestein J, Vennegoor A, Strijbis EM, Strijbis EM, Seewann A, van Oosten BW, et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol.* 2010; 68(3): 392-395.
202. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* 2010; 9(4): 438-446.
203. West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol.* 2010; 68(3): 395-399.
204. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol.* 2011; 68(2): 186-191.
205. Kerbrat A, Le Page E, Leray E, Anani T, Coustans M, Desormeaux C, et al. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2011; 308(1-2): 98-102.
206. Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, Gianni C, Fubelli F, Pozzilli C. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: a post-marketing study. *Eur J Neurol.* 2012; 19(5): 783-787.
207. Baumgartner A, Stich O, Rauer S. Clinical and radiological disease reactivation after cessation of long-term therapy with natalizumab. *Int J Neurosci.* 2012; 122(1): 35-39.
208. Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012; 71(7): 604-617.
209. Metz I, Radue EW, Oterino A, Kümpfel T, Wiendl H, Schippling S, et al. Pathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol.* 2012; 123(2): 235-245.
210. Laroni A, Bedognetti M, Uccelli A, Capello E, Mancardi GL. Association of melanoma and natalizumab therapy in the Italian MS population: a second case report. *Neurol Sci.* 2011; 32(1): 181-182.
211. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kümpfel T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol.* 2012; 69(2): 262-264.

212. Seror R, Richez C, Sordet C, Rist S, Gossec L, Direz G, et al. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- α therapy: a French national survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(5):868-874.
213. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(4): 972-980.
214. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, McClung MR, Reid IR, Rizzoli R, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(2): 242-251.
215. Chen CI, Bergsagel PL, Paul H, Xu W, Lau A, Dave N, et al. Single-agent lenalidomide in the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011; 29(9): 1175-1181.
216. Farsaci B, Higgins JP, Hodge JW. Consequence of dose scheduling of sunitinib on host immune response elements and vaccine combination therapy. *Int J Cancer*. 2012; 130(8): 1948-1959.
217. Boyce A, Chong W, Yao J, Gafni RI, Kelly MH, Chamberlain CE, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(7):1462-1470.
218. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses*. 2003; 60(2): 276-283.
219. Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy*. 2005; 94(4): 265-266. Teixeira MZ.
220. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira; 2010. 3v. Disponível em: www.newhomeopathicmedicines.com.
221. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy*. 2011; 100(4): 244-252.
222. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern drugs: therapeutic application of the paradoxical reaction of the organism or rebound effect. *Int J High Dilution Res*. 2011; 10(37): 338-352.
223. Teixeira MZ. Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio de cura homeopático. *Rev homeopatia (São Paulo)*. 2012; 75(1-2): 36-53.
224. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med*. 2013; 5(3): 270-278.
225. Bond RA. Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends Pharmacol Sci*. 2001; 22(6): 273-276.
226. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Paradoxical strategy for treating chronic diseases where the therapeutic effect is derived from compensatory response rather than drug effect. *Med Hypotheses*. 2005; 64(5): 1050-1059.
227. Page C. Paradoxical pharmacology: turning our pharmacological models upside down. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32(4): 197-200.

228. Davies CJ, Davies DM. Paradoxical reactions to commonly used drugs. *Adverse Drug React Bull.* 2011; 211: 807-810.
229. Bond RA, Giles H. For the love of paradox: from neurobiology to pharmacology. *Behav Pharmacol.* 2011; 22(5-6): 385-389.
230. Smith SW, Hauben M, Aronson JK. Paradoxical and bidirectional drug effects. *Drug Saf.* 2012; 35(3): 173-189.
231. Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 101(5): 558-569.
232. Ho CY. Hypertrophic cardiomyopathy in 2012. *Circulation.* 2012; 125(11): 1432-1438.
233. Dickey BF, Walker JK, Hanania NA, Bond RA. beta-Adrenoceptor inverse agonists in asthma. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10(3): 254-259.
234. Loffing J. Paradoxical antidiuretic effect of thiazides in diabetes insipidus: another piece in the puzzle. *Am Soc Nephrol.* 2004; 15(11): 2948-2950.
235. Cui X, Kobayashi Y, Akashi M, Okayasu R. Metabolism and the paradoxical effects of arsenic: carcinogenesis and anticancer. *Curr Med Chem.* 2008; 15(22): 2293-2304.
236. Plataniotis LC. Biological responses to arsenic compounds. *J Biol Chem.* 2009; 284(28): 18583-18587.
237. Kovács I. Examination of the rebound effect of biphasic oral contraceptives. *Ther Hung.* 1990; 38(3): 110-113.
238. Seeman P, Madras B. Methylphenidate elevates resting dopamine which lowers the impulse-triggered release of dopamine: a hypothesis. *Behav Brain Res.* 2002; 130(1-2): 79-83.
239. Engert V, Pruessner JC. Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. *Curr Neuropharmacol.* 2008; 6(4): 322-328.
240. Rassin E, Merckelbach H, Muris P. Paradoxical and less paradoxical effects of thought suppression: a critical review. *Clin Psychol Rev.* 2000; 20(8): 973-995.
241. Enticott PG, Gold RS. Contrasting the ironic monitoring and motivational explanations of postsuppressional rebound. *Psychol Rep.* 2002; 90(2): 447-450.
242. Fehm L, Margraf J. Thought suppression: specificity in agoraphobia versus broad impairment in social phobia? *Behav Res Ther.* 2002; 40(1): 57-66.
243. Erskine JA, Georgiou GJ, Kvavilashvili L. I suppress, therefore I smoke: effects of thought suppression on smoking behavior. *Psychol Sci.* 2010; 21(9): 1225-1230.
244. Erskine JA, Georgiou GJ. Effects of thought suppression on eating behavior in restrained and non-restrained eaters. *Appetite.* 2010; 54(3): 499-503.
245. Denzler M, Förster J, Liberman N, Rozenman M. Aggressive, funny, and thirsty: a Motivational Inference Model (MIMO) approach to behavioral rebound. *Pers Soc Psychol Bull.* 2010; 36(10): 1385-1396.
246. Geeraert N, Van Boven L, Yzerbyt VY. Similarity on the rebound: inhibition of similarity assessment leads to an ironic postsuppressional rebound. *Q J Exp Psychol (Colchester).* 2011; 64(9): 1788-1796.
247. Bryant RA, Wyzenbeek M, Weinstein J. Dream rebound of suppressed emotional thoughts: the influence of cognitive load. *Conscious Cogn.* 2011; 20(3): 515-522.
248. Stolley PD. Asthma mortality. Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1972; 105(6): 883-890.

249. Keating G, Mitchell EA, Jackson R, Beaglehole R, Rea H. Trends in sales of drugs for asthma in New Zealand, Australia, and the United Kingdom, 1975-81. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 289(6441): 348-351.
250. Mormile F, Chiappini F, Feola G, Ciappi G. Deaths from asthma in Italy (1974-1988): is there a relationship with changing pharmacological approaches? *J Clin Epidemiol*. 1996; 49(12): 1459-1466.
251. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*. 1995; 345(8941): 41-44.
252. Beasley R, Pearce N, Crane J, Burgess C. Beta-agonists: what is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104(2 Pt 2): S18-30.
253. Garza I, Schwedt TJ. Diagnosis and management of chronic daily headache. *Semin Neurol*. 2010; 30(2): 154-166.
254. Couch JR. Update on chronic daily headache. *Curr Treat Options Neurol*. 2011; 13(1): 41-55.
255. Cevoli S, Cortelli P. Italian Law “measures to guarantee the access to palliative and pain treatments”: rebound on headaches’ management. *Neurol Sci*. 2011; 32 Suppl 1: S77-79.
256. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2010; 25 Suppl 2: S12-21.
257. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs. Part 1: Adrenergic, cholinergic, and histamine drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010; 48(6): 11-14.
258. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs: part 2: antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010; 48(7): 9-12.
259. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs. Part 3: Antipsychotic, dopaminergic, and mood-stabilizing drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010; 48(8): 11-14.
260. Aetna IntelliHealth, Harvard Medical School. Health News: Aspirin withdrawal may pose risk to coronary patients. Available at: <http://www.intelihealth.com/IH/ihtIH/WSAZR000/333/341/371250.html>.

Outras publicações científicas

Título: Fundamentação científica do princípio de cura homeopático na farmacologia moderna.

Autor: Marcus Zulian Teixeira

Fonte: *Revista de Homeopatia (São Paulo)*2017; 80(Supl 1/2): 27-51.

Resumo: Introdução: O modelo homeopático de tratamento utiliza o ‘princípio dos semelhantes’ como método terapêutico, administrando medicamentos que causam determinados sintomas em indivíduos sadios para tratar sintomas semelhantes em indivíduos doentes (*similia similibus curantur*), com o intuito de despertar uma reação secundária e curativa do organismo contra os seus próprios distúrbios. Essa reação secundária (vital, homeostática ou paradoxal) do organismo está embasada no ‘efeito rebote’ dos fármacos modernos, evento adverso observado após a descontinuação de diversas classes de drogas que utilizam o ‘princípio dos contrários’ (*contraria contrariis curantur*) como método terapêutico. Objetivo: Esta revisão visa fundamentar cientificamente o princípio de cura homeopático perante a farmacologia clínica e experimental, através do estudo sistemático do efeito rebote dos fármacos modernos ou reação paradoxal do organismo. Métodos: Empregando como fonte de referência os estudos e revisões sobre o tema que vimos publicando desde 1998, atualizamos os dados acrescentando pesquisas recentes citadas na base de dados PubMed. Resultados: O efeito rebote ocorre após a descontinuação de inúmeras classes de fármacos com ação terapêutica contrária aos sintomas das doenças, exacerbando-os a níveis superiores aos anteriores do tratamento. Independente da doença, da droga, da dose e da duração do tratamento, o fenômeno rebote se manifesta numa pequena proporção de indivíduos suscetíveis. Seguindo as premissas homeopáticas, os fármacos modernos também podem ser utilizados segundo o princípio da similitude terapêutica, empregando o efeito rebote (reação paradoxal) de forma curativa. Conclusões: Evidenciado em centenas de estudos que atestam a similaridade de conceitos e manifestações, o efeito rebote dos fármacos modernos fundamenta cientificamente o princípio de cura homeopático. Embora o fenômeno rebote seja um evento adverso estudado pela farmacologia moderna, ele não é conhecido pelos profissionais da saúde, privando a classe médica de um saber indispensável ao manejo seguro dos fármacos.

Disponível em: [ResearchGate](#)

Título: Scientific basis of the homeopathic healing principle in modern pharmacology.

Autor: Marcus Zulian Teixeira

Fonte: *Revista de Homeopatia (São Paulo. Online)*2017; 80(3/4): 36-81.

Resumo: Introduction: Homeopathy employs the so-called ‘principle of similars’ as therapeutic method, which consists in administering medicines that cause certain symptoms in healthy individuals to treat similar symptoms in sick individuals (*similia similibus curantur*) to arouse a secondary and healing reaction by the body against its own disorders. This secondary (vital, homeostatic or paradoxical) reaction of the body is based on the ‘rebound effect’ of modern drugs, a type of adverse event that occurs following

discontinuation of several classes of drugs prescribed according to the ‘principle of contraries’ (*contraria contrariis curantur*). Aim: The present review sought to scientifically substantiate the homeopathic healing principle vis-à-vis experimental and clinical pharmacology through a systematic study of the rebound effect of modern drugs or paradoxical reaction of the body. Methods: Employing as reference the studies and revisions on the subject that we have published since 1998, we updated the data adding recent studies cited in database PubMed. Results: The rebound effect occurs after discontinuation of several classes of drugs with contrary action to the symptoms of diseases, exacerbating them to levels above the ones present before treatment. Regardless of disease, drug, dose and duration of treatment, the rebound phenomenon manifests in a small proportion of susceptible individuals. Following the homeopathic premises, modern drugs might also be used according to the principle of therapeutic similitude, thus employing the rebound effect (paradoxical reaction) in a curative manner. Conclusions: Evidenced in hundreds of studies that attest to the similarity of concepts and manifestations, the rebound effect of modern drugs scientifically substantiates the principle of homeopathic cure. Although the rebound phenomenon is an adverse event studied by modern pharmacology, it is not known by healthcare professionals, thus depriving doctors of knowledge indispensable for a safe management of drugs.

Disponível em: <http://revista.apf.org.br/index.php/apf/article/view/408>

Título: Fundamentação científica do princípio de cura homeopático na farmacologia moderna.

Autor: Marcus Zulian Teixeira

Fonte: *Revista de Homeopatia (São Paulo. Online)*2017; 80(1/2): 40-48.

Resumo: Introdução: O modelo homeopático de tratamento utiliza o ‘princípio dos semelhantes’ como método terapêutico, administrando medicamentos que causam determinados sintomas em indivíduos sadios para tratar sintomas semelhantes em indivíduos doentes (*similia similibus curantur*), com o intuito de despertar uma reação secundária e curativa do organismo contra os seus próprios distúrbios. Essa reação secundária (vital, homeostática ou paradoxal) do organismo está embasada no ‘efeito rebote’ dos fármacos modernos, evento adverso observado após a descontinuação de diversas classes de drogas que utilizam o ‘princípio dos contrários’ (*contraria contrariis curantur*) como método terapêutico. Objetivo: Esta revisão visa fundamentar cientificamente o princípio de cura homeopático perante a farmacologia clínica e experimental, através do estudo sistemático do efeito rebote dos fármacos modernos ou reação paradoxal do organismo. Métodos: Empregando como fonte de referência os estudos e revisões sobre o tema que vimos publicando desde 1998, atualizamos os dados acrescentando pesquisas recentes citadas na base de dados PubMed. Resultados: O efeito rebote ocorre após a descontinuação de inúmeras classes de fármacos com ação terapêutica contrária aos sintomas das doenças, exacerbando-os a níveis superiores aos anteriores do tratamento. Independente da doença, da droga, da dose e da duração do tratamento, o fenômeno rebote se manifesta numa pequena proporção de indivíduos suscetíveis. Seguindo as premissas homeopáticas, os fármacos modernos também podem ser utilizados segundo o princípio da similitude terapêutica, empregando o efeito rebote (reação paradoxal) de forma curativa. Conclusões: Evidenciado em centenas de estudos que atestam

a similaridade de conceitos e manifestações, o efeito rebote dos fármacos modernos fundamenta cientificamente o princípio de cura homeopático. Embora o fenômeno rebote seja um evento adverso estudado pela farmacologia moderna, ele não é conhecido pelos profissionais da saúde, privando a classe médica de um saber indispensável ao manejo seguro dos fármacos.

Disponível em: <http://revista.aph.org.br/index.php/aph/article/view/391>

Título: Therapeutic use of the rebound effect of modern drugs: “New homeopathic medicines” [Uso terapêutico do efeito rebote dos fármacos modernos: “Novos medicamentos homeopáticos”].

Autor: Marcus Zulian Teixeira

Fonte: *Revista da Associação Médica Brasileira* 2017; 63(2): 100-108.

Resumo: O tratamento homeopático está fundamentado no princípio da similitude terapêutica, empregando medicamentos que causam determinados distúrbios para tratar manifestações semelhantes, estimulando uma reação do organismo contra seus próprios transtornos. A ocorrência desta reação secundária do organismo, de natureza oposta à ação primária dos medicamentos, está evidenciada no estudo do efeito rebote (paradoxal) de inúmeras classes de fármacos modernos. Neste trabalho, além de fundamentar o princípio da similitude perante a farmacologia clínica e experimental, sugerimos uma proposta para empregar centenas de drogas convencionais segundo a dinâmica homeopática, aplicando a similitude terapêutica entre os eventos adversos dos medicamentos e as manifestações clínicas dos pacientes. Descrevendo linhas de pesquisa existentes e uma metodologia específica para o uso terapêutico do efeito rebote dos fármacos modernos (<http://www.novosmedicamentoshomeopaticos.com>), esperamos minimizar preconceitos relativos à homeopatia e contribuir para uma ampliação da arte de curar.

Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.02.100>

Título: Biological therapies (immunomodulatory drugs), worsening of psoriasis and rebound effect: new evidence of similitude [Terapias biológicas (drogas imunomoduladoras), agravamento da psoríase e efeito de rebote: novas evidências da similitude].

Autor: Marcus Zulian Teixeira.

Fonte: *Homeopathy* 2016; 105(4): 344-355.

Resumo: Introdução: Utilizando a ação secundária ou reação adaptativa do organismo como resposta terapêutica, a homeopatia utiliza o tratamento pela similitude (*similia similibus curentur*), administrando a indivíduos doentes os medicamentos que causaram sintomas semelhantes em indivíduos sadios. Tal reação homeostática ou paradoxal do organismo é explicada cientificamente pelo efeito de rebote dos fármacos modernos, que causa piora dos sintomas basais após a retirada de diversos tratamentos paliativos convencionais. Apesar de promover uma melhoria na psoríase no início do tratamento, as terapias biológicas modernas provocam o agravamento da psoríase (psoríase rebote) após a descontinuação das drogas. Método: Revisão qualitativa exploratória da literatura sobre a ocorrência do efeito rebote com o uso de drogas imunomoduladoras [agentes moduladores das células T e drogas inibidoras do fator de necrose tumoral (TNF)] no tratamento da

psoríase. Resultados: Várias pesquisas indicam o efeito rebote como o mecanismo de piora da psoríase com o uso de efalizumab, causando a suspensão de sua autorização de comercialização em 2009 em vista de alguns casos graves e fatais. Outros estudos também têm demonstrado a ocorrência de psoríase rebote com o uso de alefacept, etanercept e infliximab. Conclusão: Como foi estudado em outras classes de drogas, o efeito rebote dos agentes biológicos fundamenta o princípio da similitude terapêutica (ação primária dos fármacos seguido pela ação secundária e oposta ao organismo).

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2016.09.002>

Título: Similitude and rebound effect of drugs: scientific evidence and therapeutic application [Similitude e efeito rebote das drogas: evidência científica e aplicação terapêutica].

Autor: Marcus Zulian Teixeira.

Fonte: *Homeopathic Links* 2014; 27(2): 105-107.

Resumo: Samuel Hahnemann sistematizou o modelo homeopático e os efeitos dos fármacos sobre o estado da saúde humana, descrevendo uma ação primária das drogas, seguida por uma ação secundária e oposta do organismo. Na farmacologia moderna, esta ação secundária é conhecida como efeito rebote ou reação paradoxal do organismo, sendo descrita após a descontinuação de diversas classes de fármacos paliativos (enantiopáticos), ou seja, aqueles que agem de acordo com o princípio dos contrários (*contrarius contrariis curentur*). Além de ser capaz de causar eventos iatrogênicos graves e fatais quando surge após o uso paliativo dos fármacos modernos, o efeito de rebote também pode despertar uma reação curativa, se as mesmas drogas envolvidas forem empregadas de acordo com o princípio da semelhança (*similia similibus curentur*).

Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1368339>

Título: Immunomodulatory drugs (natalizumab), worsening of multiple sclerosis, rebound effect and similitude [Drogas imunomoduladoras (natalizumabe), agravamento da esclerose múltipla, efeito rebote e similitude].

Autor: Marcus Zulian Teixeira.

Fonte: *Homeopathy* 2013; 102(3): 215-224.

Resumo: O tratamento homeopático é baseado no princípio da similitude (‘semelhante cura o semelhante’), administrando-se a indivíduos doentes as substâncias que causam sintomas semelhantes em indivíduos saudáveis, empregando a ação paradoxal ou bifásica do organismo como resposta terapêutica. Esta ação homeostática, vital ou secundária do organismo é cientificamente explicada pelo efeito rebote das drogas, resultando em agravamento dos sintomas após a retirada do tratamento enantiopático. Natalizumabe reduz as recidivas em pacientes com esclerose múltipla ativa (EM), mas estudos recentes relatam agravamento severo da EM após a suspensão do tratamento, como consequência do efeito rebote. Ampliando esta fonte de evidências, este trabalho revisa as pesquisas que demonstram agravamento secundário da esclerose múltipla (EM) após a descontinuação do natalizumabe, um anticorpo monoclonal humano que suprime a atividade inflamatória da doença como ação primária. Vários estudos referem a síndrome inflamatória da reconstituição imunológica (IRIS) como uma explicação plausível de reativação da EM

Publicações Científicas

após a retirada do natalizumabe: um efeito rebote ou ação secundária do organismo em resposta à imunossupressão primária causada pela droga. As recaídas da EM após a interrupção do tratamento com natalizumabe indicam recuperação da atividade da doença, fundamentam o princípio homeopático e alertam os profissionais da saúde sobre estes graves eventos iatrogênicos.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.homp.2013.05.001>

Fundamentação Científica do Princípio da Similitude na Farmacologia Moderna

BIBLIOGRAFIA



Referências bibliográficas

1. Aadland E, Berstad A. Parietal and chief cell sensitivity to pentagastrin stimulation before and after cimetidine treatment for duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol.* 1979; 14(1): 111-14.
2. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95: 5258-65.
3. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register based national cohort study. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1095-102.
4. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients during long-term alendronate therapy: expanded and extended national register-based cohort study 37th European Symposium on Calcified Tissues (ECTS 2010), Glasgow, Scotland, United Kingdom. 2010.
5. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009; 54(2): 163-8.
6. Adelman B, Sandrock A, Panzara MA. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(4): 432-433.
7. Aellig WH. Pindolol - a beta-adrenoceptor blocking drug with partial agonist activity: clinical pharmacological considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 1982; 13(Suppl 2): 187S-192S.
8. Aetna IntelliHealth, Harvard Medical School. Health News: Aspirin withdrawal may pose risk to coronary patients. Available at: <http://www.intelihealth.com/IH/ihtIH/WSAZR000/333/341/371250.html>.
9. Agarwal S, Agarwal S, Gupta P, Agarwal PK, Agarwal G, Bansal A. Risk of atypical femoral fracture with long-term use of alendronate (bisphosphonates): a systemic review of literature. *Acta Orthop Belg* 2010; 76(5): 567-571.
10. Aguejof O, Belougne-Malfati E, Doutremepuich F, Belon P, Doutremepuich C. Thromboembolic complications several days after a single-dose administration of aspirin. *Thromb Res.* 1998; 89(3): 123-127.
11. Aguejof O, Malfatti E, Belon P, Doutremepuich C. Effects of acetyl salicylic acid therapy on an experimental thrombosis induced by laser beam. *Thromb Res.* 2000; 99(6): 595-602.
12. Akkus O, Polyakova-Akkus A, Adar F, Schaffler MB. Aging and microstructural compartments in human compact bone. *J Bone Miner Res* 2003; 18(6): 1012-1019.
13. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5 Suppl): 61-70.
14. Amer M, Bead VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev* 2010; 18(4): 204-212.

Bibliografia

15. American Hospital Formulary Service Drug Information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1990.
16. Andrioli G, Lussignoli S, Gaino S, Benoni G, Bellavite P. Study on paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation*. 1997; 21(5): 519-30.
17. Andrioli G, Lussignoli S, Ortolani R, Minuz P, Vella F, Bellavite P. Dual effects of diclofenac on human platelet adhesion in vitro. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996; 7(2): 153-6.
18. Anseau M, Von Frenckell R. [Value of prazepam drops in the brief treatment of anxiety disorders]. *Encephale*. 1991; 17(4): 291-4.
19. Ardelt W, Pasold K, Hillemanns HG. [Side effects of drug for thromboembolism prophylaxis. Results from the University Women's Clinic Freiburg/Br]. *Fortschr Med*. 1979; 97(10): 471-474.
20. Arsenio L, Caronna S, Lateana M, Magnati G, Strata A, Zammarchi G. [Hyperlipidemia, diabetes and atherosclerosis: efficacy of treatment with pantethine]. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 1984; 55(1): 25-42.
21. Averkov OV, Zateishchikov DA, Gratsianskii NA, Logutov IA, Iavelov IS, Ianus VM. [Unstable angina: effect of aspirin and heparin on treatment outcome in hospital patients (a double-blind, placebo-controlled study)] *Kardiologiia*. 1993; 33(5): 4-9.
22. Baagoe KH. [The epidemic of asthma mortality in the 1960's. Aerosol spray as cause of the deaths]. *Ugeskr Laeger*. 1976; 138(44): 2708-2711.
23. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicidal risk in antidepressant drug trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(3): 246-248.
24. Baldwin D, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10(1): 73-84.
25. Bartho L, Lefebvre RA. Nitric oxide-mediated contraction in enteric smooth muscle. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1995; 329(1): 53-66.
26. Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil NB, Delaney BC. A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States. *Med Decis Making*. 2008; 28(1): 44-55.
27. Bartt RE. Multiple sclerosis, natalizumab therapy, and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(4): 341-349.
28. Bashford JN, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ*. 1998; 317(7156): 452-6.
29. Baumgartner A, Stich O, Rauer S. Clinical and radiological disease reactivation after cessation of long-term therapy with natalizumab. *Int J Neurosci* 2012; 122(1): 35-39.
30. Beach JR, Young CL, Harkawat R, Gardiner PV, Avery AJ, Coward GA, et al. Effect on airway responsiveness of six weeks treatment with salmeterol. *Pulm Pharmacol*. 1993; 6(2): 155-7.
31. Beasley R, Pearce N, Crane J, Burgess C. Beta-agonists: what is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104(2 Pt 2): S18-30.
32. Beck M. Can a drug that helps hearts be harmful to the brain? The Wall Street Journal New York. 2008, February 13; Health. Available at: http://online.wsj.com/article/SB120277403869360595.html.html?mod=home_health_right

Bibliografia

33. Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion*. 1992; 51 Suppl 1: 59-67.
34. Belmonte C, Bartels SP, Liu JH, Neufeld AH. Effects of stimulation of the ocular sympathetic nerves on IOP and aqueous humor flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987; 28(10): 1649-54.
35. Belougne-Malfatti E, Aguejouf O, Doutremepuich F, Belon P, Doutremepuich C. Combination of two doses of acetyl salicylic acid: experimental study of arterial thrombosis. *Thromb Res*. 1998; 90(5): 215-221.
36. Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf*. 2009 Sep 1. [Epub ahead of print]
37. Benkert TF, Dietz L, Hartmann EM, et al. Natalizumab exerts direct signaling capacity and supports a pro-inflammatory phenotype in some patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2012; 7(12): e52208.
38. Bennett JA, Thompson Coon J, Pavord ID, Wilding PJ, Tattersfield AE. The airway effects of stopping regular oral theophylline in patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 45(4): 402-404.
39. Beving H, Eksborg S, Malmgren RS, Nordlander R, Ryden L, Olsson P. Inter-individual variations of the effect of low dose aspirin regime on platelet cyclooxygenase activity. *Thromb Res*. 1994; 74(1): 39-51.
40. Bian B, Kelton CM, Wigle PR, Guo JJ. Evaluating safety of long-acting beta agonists (LABAs) in patients with asthma. *Curr Drug Saf* 2010; 5(3): 245-250.
41. Biccari BM. A peri-operative statin update for non-cardiac surgery. Part I: The effects of statin therapy on atherosclerotic disease and lessons learnt from statin therapy in medical (non-surgical) patients. *Anaesthesia*. 2008; 63(1): 52-64.
42. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006; 27(22): 2667-74.
43. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24(6): 945-54.
44. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362(19): 1761-1771.
45. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: The Fracture Intervention Long-term extension (FLEX): A randomized trial. *JAMA* 2006; 296(24): 2927-2938.
46. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007; 69(9): 904-10.
47. Bodemar G, Walan A. Maintenance treatment of recurrent peptic ulcer by cimetidine. *Lancet*. 1978; 1(8061): 403-7.
48. Boivin G, Bala Y, Chapurlat RD, Delmas PD. Long-term treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal women: effects on the degree of mineralization and microhardness of bone. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl 1): S10.
49. Boivin G, Meunier PJ. Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone. *Connect Tissue Res* 2002; 43(2-3): 535-537.

Bibliografia

50. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343(21): 1520-1528.
51. Bompreszi R, Okuda DT, Alderazi YJ, Stüve O, Frohman EM. From injection therapies to natalizumab: views on the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5(2): 97-104.
52. Bond RA, Giles H. For the love of paradox: from neurobiology to pharmacology. *Behav Pharmacol*. 2011;22:385-9.
53. Bond RA. Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22:273-6.
54. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4): 972-980.
55. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: Effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk-a perspective. *J Bone Miner Res* 2012; 27(5): 963-974.
56. Borglin N. Inhibitory effect of Lynestrenol and Lyndiol on human ovarian function. *Int. J. Fertil*. 1964; 9: 17-23.
57. Borrelli B, Spring B, Niaura R, Kristeller J, Ockene JK, Keuthen NJ. Weight suppression and weight rebound in ex-smokers treated with fluoxetine. *J Consult Clin Psychol*. 1999; 67(1): 124-31.
58. Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, et al. Pulse-monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: a post-marketing study. *Eur J Neurol* 2012; 19(5): 783-787.
59. Boyce A, Chong W, Yao J, Gafni RI, Kelly MH, Chamberlain CE, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1462-70.
60. Boyd JL. A concepção antiga de símile [A study of the simile in medicine]. *Selecta Hom*. 1994; 2(1): 5-54.
61. Brenna E, Waldum HL. Trophic effect of gastrin on the enterochromaffin like cells of the rat stomach: establishment of a dose response relationship. *Gut*. 1992; 33(10): 1303-6.
62. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2007; 297(15): 1683-1696.
63. Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101:558-69.
64. Brodde OE, Wang XL, O'hara N, Daul A, Schiess W. Effect of propranolol, alprenolol, pindolol, and bopindolol on beta2-adrenoceptor density in human lymphocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8 Suppl 6: 70-3.
65. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2005; 97(1): 59-69.
66. Brozoski MA, Traina AA, Deboni MC, Marques MM, Naclério-Homem Mda G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(2): 265-270.
67. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus

Bibliografia

- bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257:399-414.
68. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(1): 1-16.
69. Campbell BC, Reid JL. Regimen for the control of blood pressure and symptoms during clonidine withdrawal. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1985; 5(4): 215-22.
70. Carpenter DJ, Fong R, Kraus JE, Davies JT, Moore C, Thase ME. Meta-analysis of efficacy and treatment-emergent suicidality in adults by psychiatric indication and age subgroup following initiation of paroxetine therapy: a complete set of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(11): 1503-1514.
71. Carson KR, Focosi D, Major EO, *et al.* Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol* 2009; 10(8): 816-824.
72. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD006923.
73. Caul WF, Jones JR, Schmidt TA, Murphy SM, Barrett R.J. Rebound cue state following a single dose of haloperidol. *Life Sci*. 1991; 49(17): 19-24.
74. Cayen MN, Kallai-Sanfacon MA, Dubuc J, Greselin E, Dvornik D. Effect of AY-25,712 on fatty acid metabolism in rats. *Atherosclerosis*. 1982; 45(3): 281-90.
75. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100(6): 1475-1480.
76. Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, *et al.* Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4): 754-762.
77. Chen CI, Bergsagel PL, Paul H, *et al.* Single-agent lenalidomide in the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1175-1181.
78. Chen H, Ren JY, Xing Y, *et al.* Short-term withdrawal of simvastatin induces endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a dose-response effect dependent on endothelial nitric oxide synthase. *Int J Cardiol*. 2009; 131(3): 313-20.
79. Chen Y, Bord E, Tompkins T, *et al.* Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1067-1074.
80. Cheung RK, Leung KK, Lee KC, Chow TC. Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J* 2007; 13(6): 485-489.
81. Chouinard G, Labonte A, Fontaine R, Annable L. New concepts in benzodiazepine therapy: rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1983; 7(4-6): 669-73.
82. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; 1(8218): 459-461.
83. Chu CS, Lee KT, Lee MY, *et al.* Effects of atorvastatin and atorvastatin withdrawal on soluble CD40L and adipocytokines in patients with hypercholesterolaemia. *Acta Cardiol*. 2006; 61(3): 263-9.

Bibliografia

84. Ciarella TE, Fyhrie DP, Parfitt AM. Effects of vertebral bone fragility and bone formation rate on the mineralization levels of cancellous bone from white females. *Bone* 2003; 32(3): 311-315.
85. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9(4): 438-446.
86. Cochrane GM. Bronchial asthma and the role of beta 2-agonists. *Lung*. 1990; 168 Suppl: 66-70.
87. Col J. [Current point of view on medical treatment of unstable angina]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1996; Spec(5): 15-18.
88. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38(10): 2652-7.
89. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 110(16): 2361-7.
90. Copeland RL Jr, Pradhan S.N. Effect of morphine on self-stimulation in rats and its modification by chloramphenicol. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988; 31(4): 933-5.
91. Corral M, Sivertz K, Jones BD. Transient mood elevation associated with antidepressant drug decrease. *Can J Psychiatry*. 1987; 32(9): 764-7.
92. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 2010; 32(2): 300-310.
93. Cosman F. Treatment of osteoporosis and prevention of new fractures: role of intravenously administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 2009; 15(5): 483-493.
94. Costall B, Naylor Rj, Tyers MB. The psychopharmacology of 5-HT3 receptors. *Pharmacol Ther*. 1990; 47(2): 181-202.
95. Couch JR. Update on chronic daily headache. *Curr Treat Options Neurol*. 2011; 13(1): 41-55.
96. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. 1996; 16(5): 356-62.
97. Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(6):551-570.
98. Cubeddu LX, Seamon MJ. Statin withdrawal: clinical implications and molecular mechanisms. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(9): 1288-96.
99. Cui X, Kobayashi Y, Akashi M, Okayasu R. Metabolism and the paradoxical effects of arsenic: carcinogenesis and anticancer. *Curr Med Chem*. 2008;15:2293-304.
100. Culpepper L, Davidson JR, Dietrich AJ, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL. Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(6): 742-749.
101. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756-765.
102. D'Aquila PS, Panin F, Serra G. Long-term imipramine withdrawal induces a depressive-like behaviour in the forced swimming test. *Eur J Pharmacol*. 2004; 492(1): 61-63.

Bibliografia

103. D'Aquila PS, Peana AT, Panin F, Grixoni C, Cossu M, Serra G. Reversal of antidepressant-induced dopaminergic behavioural supersensitivity after long-term chronic imipramine withdrawal. *Eur J Pharmacol.* 2003; 458(1-2): 129-134.
104. Danish Medicines Agency. Medicinal product statistics in Denmark 2007. Copenhagen: Danish Medicines Agency. 2008.
105. Daskalopoulou SS. When statin therapy stops: implications for the patient. *Curr Opin Cardiol.* 2009; 24(5): 454-60.
106. Davies CJ, Davies DM. Paradoxical reactions to commonly used drugs. *Adverse Drug React Bull.* 2011;211:807-10.
107. Davis M, Lucatorto M. Mannitol revisited. *J Neurosci Nurs.* 1994; 26(3): 170-4.
108. Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1993; 21(4): 457-78.
109. De Gascun CF, Lonergan RM, Hall WW. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2488-2489.
110. de Jong JW, van der Mark TW, Koeter GH, Postma DS. Rebound airway obstruction and responsiveness after cessation of terbutaline: effects of budesonide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(1): 70-75.
111. de Jonge JW, Knottnerus JA, Van Zutphen WM, De Bruijne GA, Struijker Boudier HA. Short-term effect of withdrawal of diuretic drugs prescribed for ankle oedema. *BMJ.* 1994; 308(6927): 511-3.
112. de Oliveira RA, Cunha GM, Borges KD, et al. The effect of venlafaxine on behaviour, body weight and striatal monoamine levels on sleep-deprived female rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004; 79(3): 499-506.
113. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Lacaille D. Impact of statin discontinuation on mortality in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(6): 809-816.
114. Deambrosis P, Saramin C, Terrazzani G, et al. Evaluation of the prescription and utilization patterns of statins in an Italian local health unit during the period 1994–2003. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(2):197–203.
115. Debongnie JC. [Current aspects of H2 receptor antagonists in the treatment of ulcers]. *Acta Gastroenterol Belg.* 1992; 55(5-6): 415-22.
116. Decktor DL, Robinson M, Maton PN, Lanza FL, Gottlieb S. Effects of aluminum/magnesium hydroxide and calcium carbonate on esophageal and gastric pH in subjects with heartburn. *Am J Ther.* 1995; 2(8): 546-552.
117. Demiralp B, Ilgan S, Ozgur Karacalioglu A, et al. Bilateral femoral insufficiency fractures treated with inflatable intramedullary nails: a case report. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127(7): 597-601.
118. Denlinger LC, Sorkness CA, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr. Guideline-defining asthma clinical trials of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network and Childhood Asthma Research and Education Network. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(1): 3-11.
119. Dickey BF, Walker JK, Hanania NA, Bond RA. beta-Adrenoceptor inverse agonists in asthma. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10:254-9.
120. Domaigne CM, Nye DH. Hypotensive effect of mannitol administered rapidly. *Anaesth Intensive Care.* 1985; 13(2): 134-6.

Bibliografia

121. Dopheide, JA. Recognizing and treating depression in children and adolescents. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63(3): 233-243.
122. Doutremepuich C, Aguejoug O, Belon P. Effects of ultra-low dose aspirin on embolization in a model of laser-induced thrombus formation. *Semin Thromb Hemost.* 1996; 22(Suppl 1): 67-70.
123. Doutremepuich C, Aguejoug O, Malfatti E, Belon P. Time related neutralization of two doses acetyl salicylic acid. *Thromb Res.* 2000; 100(4): 317-323.
124. Doutremepuich C, Aguejoug O, Pintigny D, Sertillanges MN, de Seze O. Thrombogenic properties of ultra-low-dose of acetylsalicylic acid in a vessel model of laser-induced thrombus formation. *Thromb Res.* 1994; 76(2): 225-229.
125. Doutremepuich C, de Seze O, Le Roy D, Lalanne MC, Anne MC. Aspirin at very ultra low dosage in healthy volunteers: effects on bleeding time, platelet aggregation and coagulation. *Haemostasis.* 1990; 20(2): 99-105.
126. Doutremepuich C, Pailley D, Anne MC, de Seze O, Paccalin J, Quilichini R. Template bleeding time after ingestion of ultra-low doses of acetylsalicylic acid in healthy subjects. Preliminary study. *Thromb Res.* 1987; 48(4): 501-504.
127. Dowlatsahi D, Demchuk AM, Fang J, Kapral MK, Sharma M, Smith EE; Registry of the Canadian Stroke Network. Association of statins and statin discontinuation with poor outcome and survival after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012; 43(6): 1518-1523.
128. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(9): 1032-1045.
129. Driman DK, Wright C, Tougas G, Riddell RH. Omeprazole produces parietal cell hypertrophy and hyperplasia in humans. *Dig Dis Sci.* 1996; 41(10): 2039-47.
130. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD005535.
131. Dudgeon RE. Lectures on the theory and practice of homoeopathy. New Delhi: B Jain Publishers; 1982 (Reprint edition).
132. Ebii K, Fukunaga R, Taniguchi T, Fujiwara M, Nakayama S, Saitoh Y, Kimura Y. Effects of chronic administration of carteolol on beta-adrenoceptors in spontaneously hypertensive rat heart. *Jpn J Pharmacol.* 1991; 56(4): 505-12.
133. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, *et al.* Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res* 2011; 26(2): 242-251.
134. Eissele R, Brunner G, Simon B, Solcia E, Arnold R. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology.* 1997; 112(3): 707-17.
135. Ekblad EB, Licko V. Conservative and nonconservative inhibitors of gastric acid secretion. *Am J Physiol.* 1987; 253(3 Pt 1): G359-68.
136. Ekblom M, Hammarlund-Udenaes M, Paalzow L. Modeling of tolerance development and rebound effect during different intravenous administrations of morphine to rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993; 266(1): 244-52.
137. Ekman L, Hansson E, Havu N, Carlsson E, Lundberg C. Toxicological studies on omeprazole. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1985; 108: 53-69.

Bibliografia

138. Ekstrom W, Nemeth G, Samnegard E, Dalen N, Tidermark J. Quality of life after a subtrochanteric fracture: a prospective cohort study on 87 elderly patients. *Injury* 2009; 40(4): 371-376.
139. el-Nujumi A, Williams C, Ardill JE, Oien K, McColl KE. Eradicating *Helicobacter pylori* reduces hypergastrinaemia during long-term omeprazole treatment. *Gut*. 1998; 42(2): 159-65.
140. el-Omar E, Banerjee S, Wirz A, Penman I, Ardill JE, McColl KE. Marked rebound acid hypersecretion after treatment with ranitidine. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(2): 355-9.
141. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology*. 1997; 113(1): 15-24.
142. Endres M, Laufs U. Discontinuation of statin treatment in stroke patients. *Stroke*. 2006; 37(10): 2640-3.
143. Endres S, Whitaker RE, Ghorbani R, Meydani SN, Dinarello CA. Oral aspirin and ibuprofen increase cytokine-induced synthesis of IL-1 beta and of tumour necrosis factor-alpha ex vivo. *Immunology*. 1996; 87(2): 264-70.
144. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 31(5): 620-625.
145. Espejo EF, Stinus L, Cador M, Mir D. Effects of morphine and naloxone on behaviour in the hot plate test: an ethopharmacological study in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994; 113(3-4): 500-10.
146. European Multicentre study group for cabergoline in lactation inhibition. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomised, double blind, multicentre study. *BMJ*. 1991; 302(6789): 1367-71.
147. Farmer P, Pugin J. Beta-adrenergic agonists exert their 'anti-inflammatory' effects in monocytic cells through the IkappaB/NF-kappaB pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000; 279(4): L675-682.
148. Farsaci B, Higgins JP, Hodge JW. Consequence of dose scheduling of sunitinib on host immune response elements and vaccine combination therapy. *Int J Cancer* 2012; 130(8): 1948-1959.
149. FDA 2000. Ome-Mg Briefing Document 20-Oct-00. Rebound of gastric acid secretion. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a_11.pdf.
150. FDA. Drug Safety Communication: New risk factor for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab) [2012 Jan 20]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm288186.htm>.
151. FDA. MedWatch: US Department of Health and Human Services. Tysabri (Natalizumab): Update of Healthcare Professional Information [2011 April 22]. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm199965.htm>.
152. Feige B, Voderholzer U, Riemann D, Dittmann R, Hohagen F, Berger M. Fluoxetine and sleep EEG: effects of a single dose, subchronic treatment, and discontinuation in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 26(2): 246-258.
153. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Baudouy M. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. 69^a Annual International Scientific Assembly of The American College of Chest Physicians, Orlando, EUA, 2003, [CHEST 2003;124(4):148S].

Bibliografia

154. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(3): 456-9.
155. Ferratini M. Risk of rebound phenomenon during nitrate withdrawal. *Int J Cardiol*. 1994; 45(2): 89-96.
156. Ferreira ABH. Novo dicionário da língua portuguesa. 2ª ed. São Paulo: Editora Nova Fronteira, 1986.
157. Festen HP, Lamers CB, Tangerman A, van Tongeren JH. Effect of treatment with cimetidine for one year on gastrin cell and parietal cell function and sensitivity to cimetidine in patients with duodenal or gastric ulcers. *Postgrad Med J*. 1980; 56(660): 698-701.
158. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is associated with an increased risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2472-6.
159. Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke* 2012; 43(1): 147-154.
160. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005; 96(5): 611-6.
161. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008; 336(7634): 2-3.
162. Forrest JA, Fettes MR, McLoughlin GP, Heading RC. Effect of long-term cimetidine on gastric acid secretion, serum gastrin, and gastric emptying. *Gut*. 1979; 20(5): 404-7.
163. Fosbøl EL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6): 893-903.
164. Fossmark R, Johnsen G, Johannesssen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21(2): 149-54.
165. Fossmark R, Waldum H. Rebound acid hypersecretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(8): 999-1000.
166. Fossmark R, Zhao CM, Martinsen TC, Kawase S, Chen D, Waldum HL. Dedifferentiation of enterochromaffin-like cells in gastric cancer of hypergastrinemic cotton rats. *APMIS*. 2005; 113(6): 436-49.
167. Fox RJ, Kappos L. Is natalizumab overshooting its rebound? *Neurology* 2008; 70(13 Pt 2): 1073-1074.
168. Frishman W.H. Tolerance, rebound, and time-zero effect of nitrate therapy. *Am J Cardiol*. 1992; 70(17): 43G-47G.
169. Frislid K, Aadland E, Berstad A. Augmented postprandial gastric acid secretion due to exposure to ranitidine in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol*. 1986; 21(1): 119-22.
170. Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27Suppl 1: 126-33.

Bibliografia

171. Fujikawa Y, Quinn JM, Sabokbar A, McGee JO, Athanasou NA. The human osteoclast precursor circulates in the monocyte fraction. *Endocrinology* 1996; 137(9): 4058-4060.
172. Fullarton GM, Macdonald AM, McColl KE. Rebound hypersecretion after H₂-antagonist withdrawal - a comparative study with nizatidine, ranitidine and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991; 5(4): 391-8.
173. Fullarton GM, McLauchlan G, Macdonald A, Crean GP, McColl KE. Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H₂ receptor antagonist. *Gut.* 1989; 30(4): 449-54.
174. Gaba SJ, Bourgouin-Karaouni D, Dujols P, Michel FB, Prefaut C. Effects of adenosine triphosphate on pulmonary circulation in chronic obstructive pulmonary disease. ATP: a pulmonary vasoregulator? *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134(6): 1140-4.
175. Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11): 4914-4923.
176. Gan EK, Abdul Sattar MZ. Effect of acute and subacute treatment of clonidine on blood pH, PCO₂ and PO₂ in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1982; 9(6): 675-7.
177. Garcia CR, Pincus G. Effects of three 19-nor steroids on human ovulation and menstruation. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1958; 75(1): 82-97.
178. García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Hill C, Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study. *Neurology* 2011; 76(8): 740-746.
179. Garza I, Schwedt TJ. Diagnosis and management of chronic daily headache. *Semin Neurol.* 2010; 30(2): 154-166.
180. Geraghty OC, Paul NL, Chandratheva A, Rothwell PM. Low risk of rebound events after a short course of clopidogrel in acute TIA or minor stroke. *Neurology.* 2010; 74(23): 1891-6.
181. Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively?: clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. *Ann Surg* 2012; 255(5): 811-819.
182. Gertz K, Laufs U, Lindauer U, et al. Withdrawal of statin treatment abrogates stroke protection in mice. *Stroke.* 2003; 34(2): 551-7.
183. Gervasoni D, Panconi E, Henninot V, et al. Effect of chronic treatment with milnacipran on sleep architecture in rats compared with paroxetine and imipramine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002; 73(3): 557-563.
184. Ghatei MA, Jung RT, Stevenson JC, et al. Bombesin: action on gut hormones and calcium in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54(5): 980-5.
185. Gibson MV. Evaluation and treatment of bone disease after fragility fracture. *Geriatrics* 2008; 63(7):21-30.
186. Gillen D, McColl KE. Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors. *Pharmacol Toxicol.* 2001; 89(6): 281-6.
187. Gillen D, McColl KE. Problems related to acid rebound and tachyphylaxis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001; 15(3): 487-95.
188. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology.* 1999; 116(2): 239-47.

Bibliografia

189. Gillen D, Wirz AA, McColl KE. Helicobacter pylori eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment. *Gastroenterology*. 2004; 126(4): 980-8.
190. Gillin JC, Sutton L, Ruiz C, Darko D, Golshan S, Risch SC, et al. The effects of scopolamine on sleep and mood in depressed patients with a history of alcoholism and a normal comparison group. *Biol Psychiatry*. 1991; 30(2): 157-69.
191. Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2010; 362(19): 1848-1849.
192. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010; 47(2): 169-180.
193. Goh SK, Yang KY, Koh JS, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: A caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89(3): 349-353.
194. Goldenberg NA, Jacobson L, Manco-Johnson MJ. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of Ibuprofen. *Ann Intern Med*. 2005; 142(7): 506-9.
195. Goodman LS, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990.
196. Gorelik L, Goelz S, Sandrock AW. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2487-2488.
197. Graf P, Hallen H, Juto JE. Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25(5): 395-400.
198. Graf P, Hallen H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1995; 115(1): 71-5.
199. Graf P, Hallen H, Juto JE. The pathophysiology and treatment of rhinitis medicamentosa. *Clin Otolaryngol*. 1995; 20(3): 224-9.
200. Graf P, Juto JE. Decongestion effect and rebound swelling of the nasal mucosa during 4-week use of oxymetazoline. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1994; 56(3): 157-60.
201. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005; 365(9458): 475-481.
202. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1978; 74(1): 38-43.
203. Greenspan AM, Spielman SR, Horowitz LN, Laddu A, Senior S. The electrophysiologic properties of esmolol, a short acting beta-blocker. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1988; 26(4): 209-16.
204. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137(11): 875-883.

Bibliografia

205. Griffin MR, Stein CM, Graham DJ, Daugherty JR, Arbogast PG, Ray WA. High frequency of use of rofecoxib at greater than recommended doses: cause for concern. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; 13(6): 339-343.
206. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. *BMJ.* 2004; 329(7456): 34-38.
207. Guo JJ, Tsai K, Kelton CM, Bian B, Wigle PR. Risk of serious asthma exacerbations associated with long-acting beta agonists among patients with asthma: a retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(3): 214-222.
208. Haddad P, Anderson I, Rosenbaum JF. Antidepressant discontinuation syndromes. In: Haddad P, Dursun S, Deakin B, editors. *Adverse syndromes and psychiatric drugs.* Oxford: Oxford University Press, 2004: 184-205.
209. Hade JE, Spiro HM. Calcium and acid rebound: a reappraisal. *J Clin Gastroenterol.* 1992; 15(1): 37-44.
210. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, *et al.* Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010; 152(6):380-390.
211. Haggstrom JE. Effects of sulphiride on persistent neuroleptic-induced dyskinesia in monkeys. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1984; 311: 103-8.
212. Hahnemann S. *Essay on a new principle for ascertaining the curative power of drugs, with a few glances at those hitherto employed.* In: Dudgeon RE. *The lesser writings of Samuel Hahnemann.* New Delhi: B. Jain Publishers; 1995 (Reprint edition).
213. Hahnemann S. *Essay on a new principle for ascertaining the curative power of drugs, and some examinations of the previous principles.* *Journal der praktischen Arzneykunde.* 1796; 2: 391.
214. Hahnemann S. *Materia Medica Pura.* New Delhi: B. Jain Publishers, 1994.
215. Hahnemann S. *Organon of homeopathic medicine.* Third American edition. English version of the fifth German edition. New York: William Radde, 1849.
216. Hahnemann S. *Organon of medicine.* 6th edn. (Translated by William Boericke). New Delhi: B Jain Publishers, 1991.
217. Hahnemann S. *The chronic diseases: their peculiar nature and their homoeopathic cure* (Translated by Robert E. Dudgeon). New Delhi: B Jain Publishers; 1983. 2v.
218. Hakanson R, Chen D, Tielemans Y, *et al.* ECL cells: biology and pathobiology. *Digestion.* 1994; 55 Suppl 3: 38-45.
219. Haleem S, Lutchman L, Mayahi R, Grice JE, Parker MJ. Mortality following hip fracture: trends and geographical variations over the last 40 years. *Injury* 2008; 39(10): 1157-1163.
220. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(3): 332-339.
221. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med.* 2000; 94(8): 767-771.
222. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;31:279-88.
223. Harvey BH, Retief R, Korff A, Wegener G. Increased hippocampal nitric oxide synthase activity and stress responsiveness after imipramine discontinuation: role of 5HT 2A/C-receptors. *Metab Brain Dis.* 2006; 21(2-3): 211-20.

Bibliografia

224. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ*. 1999; 319(7209): 550-3.
225. Havla JB, Pellkofer HL, Meisl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kümpfel T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol* 2012; 69(2): 262-264.
226. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8(3): 254-260.
227. Hazra A, Krzyzanski W, Jusko WJ. Mathematical Assessment of Properties of Precursor-Dependent Indirect Pharmacodynamic Response Models. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2006; 33(6): 6: 683-717.
228. Health Canada. Advisory 2005-107, October 4, 2005: "Safety information about a class of asthma drugs known as long-acting beta-2 agonists". Available at: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_107_e.html.
229. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002; 105(12): 1446-52.
230. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 107(3): e27.
231. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299(9): 1036-1045.
232. Held P, Olsson G. Título: The rationale for nitrates in angina pectoris. *Can J Cardiol*. 1995; 11 Suppl B: 11B-13B.
233. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006; 27(14): 1657-63.
234. Hernandez CJ. How can bone turnover modify bone strength independent of bone mass? *Bone* 2008; 42(6): 1014-1020.
235. Hernandez L, Parada M, Hoebel BG. Amphetamine-induced hyperphagia and obesity caused by intraventricular or lateral hypothalamic injections in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983; 227(2): 524-30.
236. Hernandez MR, Tonda R, Pino M, Serradell M, Arderiu G, Escolar G. Evaluation of effects of rofecoxib on platelet function in an in vitro model of thrombosis with circulating human blood. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34(4): 297-302.
237. Herzog P. [Effect of antacids on mineral metabolism]. *Z Gastroenterol*. 1983; 21 Suppl: 117-26.
238. Hesse LM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. *CNS Drugs*. 2003; 17(7): 513-532.
239. Hetrick S, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (ISRSs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD004851.
240. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2000;85:11-28.

Bibliografia

241. Hindmarch I, Kimber S, Cockle S. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000; 15(6): 305-18.
242. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ.* 2005; 330(7504): 1366.
243. Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Does suppression of bone turnover impair mechanical properties by allowing microdamage accumulation? *Bone* 2000; 27(1): 13-20.
244. Hirst C, Calingaert B, Stanford R, Castellsague J. Use of long-acting beta-agonists and inhaled steroids in asthma: meta-analysis of observational studies. *J Asthma* 2010; 47(4): 439-446.
245. Ho CY. Hypertrophic cardiomyopathy in 2012. *Circulation.* 2012;125:1432-8.
246. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA.* 2008; 299(5): 532-9.
247. Ho PM, Tsai TT, Wang TY, Shetterly SM, Clarke CL, Go AS, et al. Adverse events after stopping clopidogrel in post-acute coronary syndrome patients: Insights from a large integrated healthcare delivery system. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010; 3(3): 303-8.
248. Hodding GC, Jann M, Ackerman IP. Drug withdrawal syndromes - A literature review. *West J Med* 1980; 133(5): 383-391.
249. Hodgson N, Koniaris LG, Livingstone AS, Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc.* 2005; 19(12): 1610-2.
250. Hollingworth S, Duncan EL, Martin JH. Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19(10): 1019-24.
251. Horga A, Tintoré M. Natalizumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurologia* 2011; 26(6): 357-368.
252. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs. Part 1: Adrenergic, cholinergic, and histamine drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2010; 48(6): 11-14.
253. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs: part 2: antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2010; 48(7): 9-12.
254. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs. Part 3: Antipsychotic, dopaminergic, and mood-stabilizing drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2010; 48(8): 11-14.
255. Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H(2)-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001; 15(3): 355-70.
256. Huang XF, Han M, Huang X, Zavitsanou K, Deng C. Olanzapine differentially affects 5-HT_{2A} and 2C receptor mRNA expression in the rat brain. *Behav Brain Res.* 2006; 171(2): 355-62.
257. Hughes R. A manual of pharmacodynamics. New Delhi: B. Jain Publishers, 1980.
258. Humbert M. The right tools at the right time. *Chest.* 2006; 130(1 Suppl): 29S-40S.
259. Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25(1): 39-46.

Bibliografia

260. Hung PD, Schubert ML, Mihas AA. Zollinger-Ellison Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2003;6:163-70.
261. Hurlimann S, Michel K, Inauen W, Halter F. Effect of Rennie Liquid versus Maalox Liquid on intragastric pH in a double-blind, randomized, placebo-controlled, triple cross-over study in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91(6): 1173-80.
262. Husada G, Libberecht K, Peeters T, Populaire J. Bilateral mid-diaphyseal femoral stress fractures in the elderly. *European J Trauma* 2005; 31(1): 68-71.
263. Hussey PS, Anderson GF, Osborn R, Feek C, McLaughlin V, Millar J, et al. How does the quality of care compare in five countries? *Health Aff (Millwood).* 2004; 23(3): 89-99.
264. Institute of Medicine (US) Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice (Lo B, Field MJ, editors). *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
265. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ* 2009; 181(5): 265-271.
266. Jain AK, Hiremath A, Michael R, Ryan JR, McMahon FG. Clonidine and guanfacine in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1985; 37(3): 271-6.
267. Jarrott B, Lewis SJ, Doyle AE, Louis WJ. Effects of continuous infusions (10 days) and cessation of infusions of clonidine and rilmenidine (S 3341) on cardiovascular and behavioral parameters of spontaneously hypertensive rats. *Am J Cardiol.* 1988; 61(7): 39D-44D.
268. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA.* 2004; 292(3): 338-343.
269. Jilek S, Jaquiéry E, Hirsch HH, et al. Immune responses to JC virus in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab: a cross-sectional and longitudinal study. *Lancet Neurol* 2010; 9(3):264-272.
270. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17(12):1726–1733.
271. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, McLaughlin JK, Norgard B, Friis S, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2005; 165(9): 978-84.
272. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(5 Pt 3): S146-153.
273. Jones DB, Howden CW, Burget DW, Silletti C, Hunt RH. Alteration of H2 receptor sensitivity in duodenal ulcer patients after maintenance treatment with an H2 receptor antagonist. *Gut.* 1988; 29(7): 890-3.
274. Judge R, Parry M, Quail D, Jacobson JG. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17(5): 217-25.
275. Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ.* 2004; 328(7444): 879-883.
276. Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(4): 398-405.

Bibliografia

277. Kales A. Benzodiazepine hypnotics and insomnia. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1990; Suppl 3: 7-21.
278. Kantelip J.P, Trolese JF, Cromarias PG, Duchene-Marullaz P. Effect on heart rate over 24 hours of pindolol administered for 14 days. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984; 27(5): 535-8.
279. Kappos L, Bates D, Edan G, *et al.* Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011; 10(8): 745-758.
280. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006; 332 (7553): 1302-8.
281. Keating G, Mitchell EA, Jackson R, Beaglehole R, Rea H. Trends in sales of drugs for asthma in New Zealand, Australia, and the United Kingdom, 1975-81. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 289(6441): 348-351.
282. Kelly MP, Wustrack R, Bauer DC, Palermo L, Burch S, Peters K, *et al.* Incidence of subtrochanteric and diaphyseal fractures in older white women: data from the Study of Osteoporotic Fractures. ASBMR 2010 Annual Meeting. Toronto, Canada, 2010. Available at: <http://www.asbmr.org/Itinerary/PresentationDetail.aspx?id=8feef0a5-2820-4c76-badc-4360fa2ace88>.
283. Kerbrat A, Le Page E, Leray E, *et al.* Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2011; 308(1-2): 98-102.
284. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, *et al.* Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72(5): 402-409.
285. Killestein J, Vennegoor A, Strijbis EM, *et al.* Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol* 2010; 68(3): 392-395.
286. Kim YD, Lee JH, Jung YH, Cha MJ, Choi HY, Nam CM, *et al.* Effect of warfarin withdrawal on thrombolytic treatment in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2011; 18: 1165-70.
287. Kirchhoff JH, Haller J. [Clinical experiences with an ovulation-suppressing estrogen-gestagen combination (anovlar)]. *Med. Klin*. 1964; 59: 681-7.
288. Kitano M, Ogata A, Sekiguchi M, Hamano T, Sano H. Biphasic anti-osteoclastic action of intravenous alendronate therapy in multiple myeloma bone disease. *J Bone Miner Metab* 2005; 23(1): 48-52.
289. Kivisakk P, Healy BC, Vigiotta V, *et al.* Natalizumab treatment is associated with peripheral sequestration of proinflammatory T cells. *Neurology* 2009; 72(22): 1922-1930.
290. Klein C, Morton N, Kelley S, Metz S. Transdermal clonidine therapy in elderly mild hypertensives: effects on blood pressure, plasma norepinephrine and fasting plasma glucose. *J Hypertens Suppl*. 1985; 3(4): S81-4.
291. Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patient treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71(7):604-617.
292. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353(4): 369-374.

Bibliografia

293. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2000; 118(4): 661-9.
294. Knauf H, Spahn H, Mutschler E. The loop diuretic torasemide in chronic renal failure: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs*. 1991; 41 Suppl 3: 23-34.
295. Knobil K, Yancey S, Kral K, Rickard K. Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART): results from an interim analysis. 69^a Annual International Scientific Assembly of The American College of Chest Physicians, Orlando, EUA, 2003, [CHEST 2003; 124: 335S].
296. Koralnik JJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol* 2006; 60(2): 162-173.
297. Kotwica Z, Persson L. Effect of mannitol on intracranial pressure in focal cerebral ischaemia - An experimental study in a rat. *Mater Med Pol*. 1991; 23(4): 280-4.
298. Kovács I. Examination of the rebound effect of biphasic oral contraceptives. *Ther Hung*. 1990; 38(3): 110-3.
299. Kozlik-Feldmann R, von Berg A, Berdel D, Reinhardt D. Long-term effects of formoterol and salbutamol on bronchial hyperreactivity and beta-adrenoceptor density on lymphocytes in children with bronchial asthma. *Eur J Med Res*. 1996; 1(10): 465-470.
300. Kozol R, Fromm D, Ray TK. Effects of a naturally occurring polyamine on acid secretion by isolated gastric mucosa. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1984; 175(1): 52-7.
301. Kraan J, Koeter GH, vd Mark TW, Sluiter HJ, de Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline. *J Allergy Clin Immunol*. 1985; 76(4): 628-636.
302. Kraus JE, Horrigan JP, Carpenter DJ, Fong R, Barrett PS, Davies JT. Clinical features of patients with treatment-emergent suicidal behavior following initiation of paroxetine therapy. *J Affect Disord* 2010; **120**(1-3): 40-47.
303. Krzyzanski W, Jusko WJ. Mathematical formalism for the properties of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1997; 25(1): 107-23.
304. Kubo K, Uehara A, Kubota T, Nozu T, Moriya M, Watanabe Y, et al. Effects of ranitidine on gastric vesicles containing H⁺,K⁺-adenosine triphosphatase in rats. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30(10): 944-51.
305. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, et al. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90(9): 1401-6.
306. Kuitunen AH, Salmenpera MT, Heinonen J, Rasi VP, Myllyla G. Heparin rebound: a comparative study of protamine chloride and protamine sulfate in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1991; 5(3): 221-6.
307. Kumm DA, Rack C, Rutt J. Subtrochanteric stress fracture of the femur following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1997; 12(5): 580-583.
308. Kummer AF, Johnston DA, Marks IN, Young GO, Tigler-Wybrandi NA, Bridger SA. Changes in nocturnal and peak acid outputs after duodenal ulcer healing with sucralfate or ranitidine. *Gut*. 1992; 33(2): 175-8.
309. Kupfer DJ, Pollock BG, Perel JM, Miewald JM, Grochocinski VJ, Ehlers CL. Effect of pulse loading with clomipramine on EEG sleep. *Psychiatry Res*. 1994; 54(2): 161-75.

Bibliografia

310. Lader M. Long-term treatment of anxiety: benefits and drawbacks. *Psychopharmacol Ser.* 1988; 5: 169-79.
311. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs.* 2007; 67(12): 1657-63.
312. Lalanne MC, Doutremepuich C, de Seze O, Belon P. What is the effect of acetylsalicylic acid at ultra low dose on the interaction platelets/vessel wall? *Thromb Res.* 1990; 60(3): 231-236.
313. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353(4): 375-381.
314. Laroni A, Bedognetti M, Uccelli A, Capello E, Mancardi GL. Association of melanoma and natalizumab therapy in the Italian MS population: a second case report. *Neurol Sci* 2011; 32(1): 181-182.
315. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky De Muckadell OB. Use of anti-secretory medication: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(5): 577-83.
316. Laufs U, Endres M, Custodis F, et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation.* 2000; 102(25): 3104-10.
317. Leckman JF, Ort S, Caruso KA, Anderson GM, Riddle MA, Cohen DJ. Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine. Behavioral, cardiovascular, and neurochemical effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1986; 43(12): 1168-76.
318. Lee KT, Lai WT, Chu CS, Tsai LY, et al. Effect of withdrawal of statin on C-reactive protein. *Cardiology.* 2004; 102(3): 166-70.
319. Lee SS, Braillon A, Girod C, Geoffroy P, Lebrec D. Haemodynamic rebound phenomena after abrupt cessation of propranolol therapy in portal hypertensive rats. *J Hepatol.* 1986; 3(1). 38-41.
320. Lefebvre RA, Burnstock G. Effect of adenosine triphosphate and related purines in the rat gastric fundus. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1990; 303: 199-215.
321. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20(8): 1353-1362.
322. Lenhard T, Biller A, Mueller W, Metz I, Schönberger J, Wildemann B. Immune reconstitution inflammatory syndrome after withdrawal of natalizumab? *Neurology* 2010; 75(9): 831-833.
323. Lenzer J. Secret US report surfaces on antidepressants in children. *BMJ.* 2004; 329(7461): 307.
324. Leon AC, Marzuk PM, Tardiff K, Teres JJ. Paroxetine, other antidepressants, and youth suicide in New York City: 1993 through 1998. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(7): 915-918.
325. Lerman C, Niaura R, Collins BN, et al. Effect of bupropion on depression symptoms in a smoking cessation clinical trial. *Psychol Addict Behav.* 2004; 18(4): 362-6.
326. Lerotić I, Baršić N, Stojsavljević S, Duvnjak M. Acid inhibition and the acid rebound effect. *Dig Dis* 2011; 29(5):482-486.

Bibliografia

327. Lesaffre E, Kocmanová D, Lemos PA, Disco CM, Serruys PW. A retrospective analysis of the effect of noncompliance on time to first major adverse cardiac event in LIPS. *Clin Ther.* 2003; 25(9): 2431-47.
328. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med.* 2005; 142(7): 481-9.
329. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. Time variations in the risk of myocardial infarction among elderly users of COX-2 inhibitors. *CMAJ.* 2006; 174(11): 1563-9.
330. Li J, Mashiba T, Burr DB. Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the targeted repair of microdamage. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(5): 281-286.
331. Li JJ, Li YS, Chu JM, Zhang CY, *et al.* Changes of plasma inflammatory markers after withdrawal of statin therapy in patients with hyperlipidemia. *Clin Chim Acta.* 2006; 366(1-2): 269-73.
332. Limmer S, Ittel TH, Wietholtz H. [Secondary and primary prophylaxis of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs or low-dose-aspirin: a review based on four clinical scenarios]. *Z Gastroenterol.* 2003; 41(8): 719-28.
333. Lind T, Cederberg C, Forssell H, Olausson M, Olbe L. Relationship between reduction of gastric acid secretion and plasma gastrin concentration during omeprazole treatment. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23(10): 1259-66.
334. Lipworth BJ. Risks versus benefits of inhaled beta 2-agonists in the management of asthma. *Drug Saf.* 1992; 7(1): 54-70.
335. Loew D, Barkow D, Schuster O, Knoell H.E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the combination of furosemide retard and triamterene. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984; 26(2): 191-5.
336. Loffeld RJ, van der Putten AB. Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *Digestion.* 2003; 68(2-3): 141-4.
337. Loffing J. Paradoxical antidiuretic effect of thiazides in diabetes insipidus: another piece in the puzzle. *Am Soc Nephrol.* 2004;15:2948-50.
338. Lordkipanidzé M, Diodati JG, Pharand C. Possibility of a rebound phenomenon following antiplatelet therapy withdrawal: a look at the clinical and pharmacological evidence. *Pharmacol Ther.* 2009;123:178-86.
339. Lordkipanidzé M, Harrison P. Beware of being caught on the rebound. *J Thromb Haemost* 2011; 9(1): 21-23.
340. Low J, Dodds AJ, Biggs JC. Fibrinolytic activity of gastroduodenal secretions - a possible role in upper gastrointestinal haemorrhage. *Thromb Res.* 1980; 17(6): 819-30.
341. Lublin H, Gerlach J, Hagert U, Meidahl B, Molbjerg C, Pedersen V, Rendtorff C, Tolvanen E. Zuclopenthixol, a combined dopamine D1/D2 antagonist, versus haloperidol, a dopamine D2 antagonist, in tardive dyskinesia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1991; 1(4): 541-8.
342. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, Hausenloy DJ. Statins and cardioprotection - more than just lipid lowering?. *Pharmacol Ther.* 2009; 122(1): 30-43.
343. Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *Lancet.* 2005; 366(9493): 1261-1262.

Bibliografia

344. Maddux JM, Keeton KS. Effects of dexamethasone, levamisole, and dexamethasone-levamisole combination on neutrophil function in female goats. *Am J Vet Res.* 1987; 48(7): 1114-9.
345. Maggi CA, Giuliani S. Multiple inhibitory mechanisms mediate non-adrenergic non-cholinergic relaxation in the circular muscle of the guinea-pig colon. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1993; 347(6): 630-4.
346. Main C, Palmer S, Griffin S, Jones L, Orton V, Sculpher M, et al. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004; 8(40): iii-iv, xv-xvi, 1-141.
347. Mandos LA, Rickels K, Cutler N, Roeschen J, Keppel Hesselink JM, Schweizer E. Placebo-controlled comparison of the clinical effects of rapid discontinuation of ipsapirone and lorazepam after 8 weeks of treatment for generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995; 10(4): 251-6.
348. March J, Silva S, Petrycki S, et al. Treatment for adolescents with depression study team. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292(7): 807-820.
349. Marciani MG, Gotman J, Andermann F, Olivier A : Patterns of seizure activation after withdrawal of antiepileptic medication. *Neurology.* 1985; 35(11): 1537-43.
350. Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation.* 2007; 115: 2196-2207.
351. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, et al. [Validity of proton pump inhibitors' prescriptions in a department of internal medicine]. *Rev Med Interne.* 2007; 28(2): 86-93.
352. Marshall BJ. *Campylobacter pylori*: its link to gastritis and peptic ulcer disease. *Rev Infect Dis.* 1990; 12 Suppl 1: S87-93.
353. Martin RA; Barsoum NJ, Sturgess JM, de la Iglesia FA. Leukocyte and bone marrow effects of a thiomorpholine quinazolinone antihypertensive agent. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985; 81(1): 166-73.
354. Martsevich SY, Koutishenko N, Metelitsa VI. Abrupt cessation of short-term continuous treatment with isosorbide dinitrate may cause a rebound increase in silent myocardial ischaemia in patients with stable angina pectoris. *Heart.* 1996; 75(5): 447-50.
355. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4): 613-620.
356. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28(5): 524-531.
357. Maudhuit C, Jolas T, Lainey E, Hamon M, Adrien J. Effects of acute and chronic treatment with amoxapine and cericlamine on the sleep-wakefulness cycle in the rat. *Neuropharmacology.* 1994; 33(8): 1017-25.
358. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2005; 62(8): 1217-1220.
359. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010 Aug 26. [Epub ahead of print]

Bibliografia

360. McColl KE, el-Omar E, Gillen D. Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000; 29(3): 687-703.
361. McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology*. 2009; 137(1): 20-2.
362. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006; 296(13): 1633-44.
363. Mckirdy HC, Marshall RW. Effect of drugs and electrical field stimulation on circular muscle strips from human lower oesophagus. *Q J Exp Physiol*. 1985; 70(4): 591-601.
364. McQuaid KR. Much ado about gastrin. *J Clin Gastroenterol*. 1991; 13(3): 249-54.
365. Medline/ EBSCO CDRom. Version 5.2. Maryland: EBSCO Publishing, National Library of Medicine, 1997.
366. Merki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology*. 1994; 106(1): 60-4.
367. Metz I, Radue EW, Oterino A, et al. Pathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 2012; 123(2): 235-245.
368. Millan MJ, Colpaert FC. Opioid systems in the response to inflammatory pain: sustained blockade suggests role of kappa- but not mu-opioid receptors in the modulation of nociception, behaviour and pathology. *Neuroscience*. 1991; 42(2): 541-53.
369. Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68(17): 1390-1401.
370. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al.; Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43(2): 222-229.
371. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2): 394-402.
372. Minabe Y, Tsutsumi M, Kurachi M. Effects of chronic haloperidol treatment on amygdaloid seizure generation in cats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988. 94(2): 259-62.
373. Mintzer MJ. Asthma therapy: present trends and future prospects. *Compr Ther*. 1990; 16(3): 12-16.
374. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011; 68(2): 186-191.
375. Misiewicz JJ. Clinical relevance of tolerance to peptic ulcer healing and relapse. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990; 4 Suppl 1: 85-96.
376. Mittelstaedt P, Weingartner P. *Laws of nature*. [Are the laws of logic laws of nature? Part I, pages 27-47]. Springer Berlin Heidelberg, 2005.
377. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(1): 23-32.
378. Mohammed R, Holden RJ, Hearn JB, McKibben BM, Buchanan KD, Crean GP. Effects of eight weeks' continuous treatment with oral ranitidine and cimetidine on gastric acid secretion, pepsin secretion, and fasting serum gastrin. *Gut*. 1983; 24(1): 61-6.

Bibliografia

379. Mones J, Carrio I, Sainz S, Berna L, Clave P, Liskay M, et al. Gastric emptying of two radiolabelled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. *Eur J Nucl Med.* 1995; 22(10): 1123-8.
380. Moore LR, Corbo M, Chien YW. Development of the rabbit model for studying the effects of propranolol on cardiac contractility: relationship of intravenous pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1988; 10(3): 157-63.
381. Mormile F, Chiappini F, Feola G, Ciappi G. Deaths from asthma in Italy (1974-1988): is there a relationship with changing pharmacological approaches? *J Clin Epidemiol.* 1996; 49(12): 1459-1466.
382. Mousa SA, Forsythe MS, Bozarth JM, Reilly TM. Effect of single oral dose of aspirin on human platelet functions and plasma plasminogen activator inhibitor-1. *Cardiology.* 1993; 83(5-6): 367-373.
383. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg.* 1983; 59(5): 822-8.
384. Mysore S, Ruffin RE. Long-acting β -agonists in asthma management: what is the current status? *Drugs* 2011; 71(16): 2091-2097.
385. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(11): 3118-22.
386. National Headache Foundation. Chicago, Illinois. Available at: http://www.headaches.org/education/Headache_Topic_Sheets/Ergotamine_Rebound_Headaches.
387. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Program Description. Bethesda, MD: National Institute of Health; 2005.
388. National Institute for Clinical Excellence (NICE). 2000/022 NICE issues guidance on proton pump inhibitors for dyspepsia. London, UK, 2000.
389. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) Final appraisal determination. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). NICE technology appraisal guidance 160 (amended). Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA160guidance.pdf>. Accessed March 01, 2012.
390. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2000; 25(5): 333-40.
391. Nelson HS, Weiss ST, Bleeker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006; 129(1): 15-26.
392. Nelson MR, Liew D, Bertram M, Vos T. Epidemiological modelling of routine use of low dose aspirin for the primary prevention of coronary heart disease and stroke in those aged \geq 70. *BMJ.* 2005; 330(7503): 1306.
393. Nelson R. Antidepressant use in children--safe or not? Hiding unfavorable data makes it hard to know. *Am J Nurs.* 2004; 104(8): 25-26.
394. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008; 22(5): 346-350.

Bibliografia

395. Newcomb R, Tashkin DP, Hui KK, Conolly ME, Lee E, Dauphinee B. Rebound hyperresponsiveness to muscarinic stimulation after chronic therapy with an inhaled muscarinic antagonist. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132(1): 12-15.
396. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, *et al*. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int* 2010; 21(3): 399-408.
397. Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8(1): 34-39.
398. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(7): 1531-7.
399. Niv Y. Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients. *Med Hypotheses* 2011; 77(3): 451-452.
400. Novartis. Media Releases: Novartis drug Gilenya (fingolimod) has more than 20,000 patient-years of exposure and shows up to 71% reduction in annualized relapse rates in MS patients with highly active disease (October 17, 2011). Available at: <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1555145.shtml> .
401. Noyes R Jr, Garvey MJ, Cook B, Suelzer M. Controlled discontinuation of benzodiazepine treatment for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1991; 148(4): 517-23.
402. Ntaios G, Chatzinikolaou A, Kaiafa G, Savopoulos C, Hatzitolios A, Karamitsos D. Evaluation of use of proton pump inhibitors in Greece. *Eur J Intern Med*. 2009; 20(2): 171-3.
403. Nwokolo CU, Prewett EJ, Sawyerr AM, Hudson M, Lim S, Pounder RE. Tolerance during 5 months of dosing with ranitidine, 150 mg nightly: a placebo-controlled, double-blind study. *Gastroenterology*. 1991; 101(4): 948-53.
404. Nwokolo CU, Smith JT, Gavey C, Sawyerr A, Pounder RE. Tolerance during 29 days of conventional dosing with cimetidine, nizatidine, famotidine or ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990; 4 Suppl 1: 29-45.
405. Nwokolo CU, Smith JT, Sawyerr AM, Pounder RE. Rebound intragastric hyperacidity after abrupt withdrawal of histamine H2 receptor blockade. *Gut*. 1991; 32(12): 1455-60.
406. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, *et al*. Return of disease activity after cessation of natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis (P793). Presented at the 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. September 9th, 2009; Düsseldorf. 2010.
407. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, *et al*. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76(22): 1858-1865.
408. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, *et al*. Results of clinical and magnetic resonance imaging analyses following cessation of natalizumab dosing in patients with multiple sclerosis. Presented at the 22nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; September 29, 2006; Madrid.
409. Obal F Jr, Benedek G, Lelkes Z, Obal F. Effects of acute and chronic treatment with amitriptyline on the sleep-wake activity of rats. *Neuropharmacology*. 1985; 24(3): 223-9.

Bibliografia

410. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, *et al.* Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1294-1301.
411. Olbe L, Cederberg C, Lind T, Olausson M. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989; 166: 27-32.
412. Oniani TN, Akhvlediani GR. Influence of some monoamine oxidase inhibitors on the sleep-wakefulness cycle of the cat. *Neurosci Behav Physiol.* 1988; 18(4): 301-6.
413. Pace-Schott EF, Gersh T, Silvestri R, Stickgold R, Salzman C, Hobson JA. ISRS treatment suppresses dream recall frequency but increases subjective dream intensity in normal subjects. *J Sleep Res.* 2001; 10(2): 129-42.
414. Page C. Paradoxical pharmacology: turning our pharmacological models upside down. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32:197-200.
415. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, *et al*; CaMos Study Group. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2009; 20(5): 703-714.
416. Papapoulos S, Bone H, Brandi ML, *et al.* Four years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first year extension of the FREEDOM trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25(Suppl 1): S1-81.
417. Papapoulos SE. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. In: Rosen CJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* (seventh edition). Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2008. p. 237-241.
418. Papapoulos SE. Bisphosphonates: how do they work? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(5): 831-847.
419. Pappu AS, Bacon SP, Illingworth DR. Residual effects of lovastatin and simvastatin on urinary mevalonate excretions in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lab Clin Med.* 2003; 141(4): 250-6.
420. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, *et al.* Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011; 305(8): 783-789.
421. Pastel RH, Echevarria E, Cox B, Blackburn TP, Tortella FC. Effects of chronic treatment with two selective 5-HT₂ antagonists on sleep in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 44(4): 797-804.
422. Patterns of medication use in the United States 2004. A report from the Slone Survey. Boston: Slone Epidemiology Center at Boston University; 2004. Available at: <http://www.bu.edu/slone/SloneSurvey/AnnualRpt/SloneSurveyReport2004.pdf>.
423. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet.* 1995; 345(8941): 41-44.
424. Pecknold JC, Swinson RP, Kuch K, Lewis CP. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. III. Discontinuation effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45(5): 429-36.
425. Peper A. A theory of drug tolerance and dependence I: a conceptual analysis. *J Theor Biol.* 2004; 229(4): 477-490.
426. Peper A. A theory of drug tolerance and dependence II: the mathematical model. *J Theor Biol.* 2004; 229(4): 491-500.

Bibliografia

427. Perreault S, Blais L, Lamarre D, *et al.* Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 59(5): 564–573.
428. Perumal J, Hreha S, Bao F, *et al.* Post-natalizumab associated rebound or CNS immune reconstitution syndrome: clinical and MRI findings. *Mult Scler* 2009; 15(Suppl 2): S119.
429. Pijak MR. Rebound inflammation and the risk of ischemic stroke after discontinuation of aspirin therapy. *Arch Neurol.* 2006; 63(2): 300-1.
430. Pillans PI, Kubler PA, Radford JM, Overland V. Concordance between use of proton pump inhibitors and prescribing guidelines. *Med J Aust.* 2000; 172(1): 16-8.
431. Pineda A, Cubeddu LX. Statinrebound or withdrawal syndrome: does it exist? *Curr Atheroscler Rep* 2011; **13**(1): 23-30.
432. Plataniias LC. Biological responses to arsenic compounds. *J Biol Chem.* 2009;284:18583-7.
433. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899-910.
434. Porrino LJ, Rapoport JL, Behar D, Ismond DR, Bunney WE Jr. A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys. Stimulant drug effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1983; 40(6): 688-93.
435. Postorino A, Serio R, Mule F. On the purinergic system in rat duodenum: existence of P1 and P2 receptors on the smooth muscle. *Arch Int Physiol Biochim.* 1990; 98(1): 53-8.
436. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, *et al.* Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2009; 100(9): 1503-7.
437. Prewett EJ, Hudson M, Nwokolo CU, Sawyerr AM, Pounder RE. Nocturnal intragastric acidity during and after a period of dosing with either ranitidine or omeprazole. *Gastroenterology.* 1991; 100(4): 873-7.
438. Price J, Waller P, Wood S, MacKay AV. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol.* 1996; 42(6): 757-63.
439. Prichard PJ, Jones DB, Yeomans ND, Mihaly GW, Smallwood RA, Louis WJ. The effectiveness of ranitidine in reducing gastric acid-secretion decreases with continued therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 1986; 22(6): 663-8.
440. Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, *et al.* Platelet hyperactivity after statin treatment discontinuation. *Thromb Haemost.* 2003; 90(3): 476-82.
441. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, *et al.* The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; **13**(7): 700-722.
442. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 Suppl 1: 55-63.
443. Ramkumar V, El-Fakahany EE. Changes in the affinity of [3H]nimodipine binding sites in the brain upon chlorpromazine treatment and subsequent withdrawal. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1985; 48(3): 463-6.
444. Rammohan KW, Ortega MR, Delgado SR, Tornes L. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; **77**(21): 1930; discussion 1930-1931.

Bibliografia

445. Ramos-Cejudo J, Oreja-Guevara C, Stark Aroeira L, *et al.* Treatment with natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients induces changes in inflammatory mechanism. *J Clin Immunol* 2011; **31**(4): 623-631.
446. Raskob GE, Durica SS, Morrissey JH, Owen WL, Comp PC. Effect of treatment with low-dose warfarin-aspirin on activated factor VII. *Blood*. 1995; 85(11): 3034-3039.
447. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet*. 2002; 360(9339): 1071-1073.
448. Rehnqvist N, Olsson G, Engvall J, Rosenqvist U, Nyberg G, Aberg A, *et al.* Abrupt withdrawal of isosorbide-5-mononitrate in Durules (Imdur) after long-term treatment in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 1988; 9(12): 1339-47.
449. Rehnqvist N. Tolerance development during transdermal administration of nitroglycerin in angina pectoris. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986; Suppl 6: 113-5.
450. Reid JL. Central alpha 2 receptors and the regulation of blood pressure in humans. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985; Suppl 8: 45-50.
451. Reidenberg MM. Drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339(2): 324-328.
452. Reimer C, Bytzer P. Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients - a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(7): 725-32.
453. Reimer C, Bytzer P. Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22(10): 1182-8.
454. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009; 137(1): 80-87.
455. Reyes AJ, Leary WP. Renal excretory responses to single and repeated administration of diuretics in healthy subjects: clinical connotations. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1993; 7 Suppl 1: 29-44.
456. Reyes AJ. Effects of diuretics on outputs and flows of urine and urinary solutes in healthy subjects. *Drugs*. 1991; 41 Suppl 3: 35-59.
457. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005; 64(8): 1336-1342.
458. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al.* Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009; 373(9670): 1175-82.
459. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359(21): 2195-207.
460. Ries CR, Scoates PJ, Puil E. Opisthotonos following propofol: a nonepileptic perspective and treatment strategy. *Can J Anaesth*. 1994; 41(5 Pt 1): 414-9.
461. Rigaud D, Dubrasquet M, Accary JP, Laigneau JP, Lewin MJ. Sequential somatostatin and gastrin releases in response to secretin in rat in vivo. *Gastroenterol Clin Biol*. 1991; 15(10): 717-22.

Bibliografia

462. Risselada R, Straatman H, van Kooten F, Dippel DW, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009; 40:2887-92.
463. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 2011; 22(2): 373-390.
464. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology*. 2007; 133(3): 755-60.
465. Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ* 2011; 343: d4094.
466. Rogers MJ, Holmfield JH, Primrose JN, Johnston D. The effects of 15 days of dosing with placebo, sufofodine 600 mg nocte or sufofodine 600 mg twice daily upon 24-hour intragastric acidity and 24-hour plasma gastrin. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990; 4 Suppl 1: 65-74.
467. Roland M. Observations on patients with anovulatory cycles and amenorrhoea when Enovid is administered. *Proc. Symp. On Progestational Steroids*. Chicago, 1957.
468. Roschger P, Lombardi A, Misof BM, et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2010; 25(1): 48-55.
469. Rosen HN, Moses AC, Garber J, et al. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 66(2): 100-103.
470. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomised clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998; 44(2): 77-87.
471. Rosengarten B, Auch D, Kaps M. Effects of initiation and acute withdrawal of statins on the neurovascular coupling mechanism in healthy, normocholesterolemic humans. *Stroke*. 2007; 38(12): 3193-7.
472. Ruckebusch Y, Malbert CH, Crichlow EC. Hexamethonium: a probe to assess autonomic nervous system involvement in upper gastrointestinal functions in conscious sheep. *Vet Res Commun*. 1987; 11(3): 293-303.
473. Rudick RA, O'Connor PW, Polman CH, et al. Assessment of JC virus DNA in blood and urine from natalizumab-treated patients. *Ann Neurol* 2010; 68(3): 304-310.
474. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 911-923.
475. Runia TF, van Pelt-Gravesteyn ED, Hintzen RQ. Recent gains in clinical multiple sclerosis research review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012; 11(5): 497-505.
476. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19(6): 733-759.

Bibliografia

477. Ryberg B, Axelson J, Håkanson R, Sundler F, Mattsson H. Trophic effects of continuous infusion of [Leu15]-gastrin-17 in the rat. *Gastroenterology*. 1990; 98(1): 33-8.
478. Ryschkewitsch CF, Jensen PN, Monaco MC, Major EO. JC virus persistence following progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol* 2010; 68(3): 384-391.
479. Salminen S, Pihlajamäki H, Avikainen V, Kyrö A, Böstman O. Specific features associated with femoral shaft fractures caused by low-energy trauma. *J Trauma* 1997; 43(1): 117-122.
480. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006; 144(12): 904-912.
481. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med*. 2004; 140(10): 802-813.
482. Sambu N, Warner T, Curzen N. Clopidogrel withdrawal: is there a “rebound” phenomenon? *Thromb Haemost*. 2011; 105(2): 211-220.
483. Sandrock A, Hotermans C, Richman S, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in MS patients: role of prior immunosuppressant use, natalizumab-treatment duration, and anti-JCV antibody status. *Am Acad Neurol Abstract* 2011; P03.248.
484. Sangalli F, Moiola L, Bucello S, et al. Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a post-marketing observational study. *Neurol Sci* 2011; 31(Suppl. 3): 299-302.
485. Sayed-Noor AS, Sjoden GO. Case reports: two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467(7): 1921-1926.
486. Schatzberg A, Haddad P, Kaplan E, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(Suppl. 7): 5-10.
487. Scheen AJ. Dose-response curve for torasemide in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1988; 38(1A): 156-9.
488. Schiess N, Calabresi PA. Natalizumab: bound to rebound? *Neurology* 2009; 72(5): 392-393.
489. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364(18): 1728-1737.
490. Schneider JP. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk. *Geriatrics* 2009; 64(1): 18-23.
491. Schneider JP. Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006; 61(1): 31-33.
492. Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2007; 100(2): 316-20.
493. Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004; 20(6): 519-525.
494. Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007; 23(6): 595-601.
495. Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26(6):598-603.
496. Schuiling KD, Robinia K, Nye R. Osteoporosis update. *J Midwifery Womens Health* 2011; 56(6): 615-627.

Bibliografia

497. Schulman SP, Goldschmidt-Clermont PJ, Topol EJ, et al. Effects of integrelin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. A randomized multicenter trial. *Circulation*. 1996; 94(9): 2083-2089.
498. Schweizer E, Patterson W, Rickels K, Rosenthal M. Double-blind, placebo-controlled study of a once-a-day, sustained-release preparation of alprazolam for the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1993; 150(8): 1210-5.
499. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet*. 1990; 336(8728): 1391-1396.
500. Seeman P, Madras B. Methylphenidate elevates resting dopamine which lowers the impulse-triggered release of dopamine: a hypothesis. *Behav Brain Res*. 2002;130:79-83.
501. Seppala E, Laitinen O, Vapaatalo H. Comparative study on the effects of acetyl acid, indomethacin and paracetamol on metabolites of arachidonic acid in plasma, serum and urine in man. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1983; 3(4): 265-9.
502. Serebruany VL, Malinin AI, Bhatt DL. Paradoxical rebound platelet activation after painkillers cessation: missing risk for vascular events? *Am J Med*. 2006; 119(8): 707.e11-6.
503. Seror R, Richez C, Sordet C, et al. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- α therapy: a French national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2013 Jan 3. [Epub ahead of print]
504. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al; American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25(11): 2267-2294.
505. Shapiro AG, Thomas L. Efficacy of bromocriptine versus breast binders as inhibitors of postpartum lactation. *South Med J*. 1984; 77(6): 719-21.
506. Sharma A, Ebling WF, Jusko WJ. Precursor-dependent indirect pharmacodynamic response model for tolerance and rebound phenomena. *J Pharm Sci*. 1998; 87(12): 1577-84.
507. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology*. 2004; 62(7): 1187-9.
508. Silberstein SD, Schulman EA, Hopkins MM. Repetitive intravenous DHE in the treatment of refractory headache. *Headache*. 1990; 30(6): 334-9.
509. Simoneau G. Absence of rebound effect with calcium carbonate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1996; 21(4): 351-7.
510. Simons J. The \$10 billion pill holds the fries, please. Lipitor, the cholesterol-lowering drug, has become the bestselling pharmaceutical in history. Here's how Pfizer did it. *Fortune Magazine*. 2003, January 20. Available at: http://money.cnn.com/magazines/fortune/fortune_archive/2003/01/20/335643/index.htm.
511. Sjoström PA, Beermann BA, Odland BG. Delayed tolerance to furosemide diuresis. Influence of angiotensin converting enzyme inhibition by lisinopril. *Scand J Urol Nephrol*. 1988; 22(4): 317-25.
512. Smith AD, Gillen D, Cochran KM, El-Omar E, McColl KE. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(5): 1209-13.
513. Smith JT, Gavey C, Nwokolo CU, Pounder RE. Tolerance during 8 days of high-dose H₂-blockade: placebo-controlled studies of 24-hour acidity and gastrin. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990; 4 Suppl 1: 47-63.

Bibliografia

514. Smith RL, Barrett RJ, Sanders-Bush E. Neurochemical and behavioral evidence that quipazine-ketanserin discrimination is mediated by serotonin_{2A} receptor *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 275(2): 1050-7.
515. Smith SW, Hauben M, Aronson JK. Paradoxical and bidirectional drug effects. *Drug Saf.* 2012;35:173-89.
516. Solcia E, Rindi G, Silini E, Villani L. Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growths: relationships to gastrin, reduced acid secretion and gastritis. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1993; 7(1): 149-65.
517. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009; 24(10): 1736-1740.
518. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, *et al.* Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004; 164(19): 2162-8.
519. Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Novel treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63(Suppl 12): 16-22.
520. Sposito AC, Carvalho LS, Cintra RM, *et al.* Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal. *Atherosclerosis.* 2009; 207(1):191-4.
521. Steiger A, Benkert O, Holsboer F. Effects of long-term treatment with the MAO-A inhibitor moclobemide on sleep EEG and nocturnal hormonal secretion in normal men. *Neuropsychobiology.* 1994; 30(2-3): 101-105.
522. Steiger A. Effects of clomipramine on sleep EEG and nocturnal penile tumescence: a long-term study in a healthy man. *J Clin Psychopharmacol.* 1988; 8(5): 349-54.
523. Stolley PD. Asthma mortality. Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1972; 105(6): 883-890.
524. Stolley PD. Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1972; 105: 883-890.
525. Stone BG, Evans CD, Prigge WF, Duane WC, Gebhard RL. Lovastatin treatment inhibits sterol synthesis and induces HMG-CoA reductase activity in mononuclear leukocytes of normal subjects. *J Lipid Res.* 1989; 30(12): 1943-52.
526. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, *et al.* Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ.* 2009;339:b2880.
527. Subramaniam P, Skillington P, Tatoulis J. Heparin-rebound in the early postoperative phase following cardiopulmonary bypass. *Aust N Z J Surg.* 1995; 65(5): 331-3.
528. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J.* 1994; 7(9): 1602-1609.
529. Svedmyr N. Action of corticosteroids on beta-adrenergic receptors. Clinical aspects. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141(2 Pt 2): S31-8.
530. Svedmyr N. The current place of beta 2-agonists in the management of asthma. *Lung.* 1990; 168 Suppl: 105-10.
531. Swinson RP, Pecknold JC, Kirby ME. Benzodiazepine dependence. *J Affect Disord.* 1987; 13(2): 109-18.

Bibliografia

532. Szontágh, F. Experiences with Infecundin tablets. *Ther Hung.* 1968; 16(1): 11-9.
533. Taché Y, Saperas E. Potent inhibition of gastric acid secretion and ulcer formation by centrally and peripherally administered interleukin-1. *Ann N Y Acad Sci.* 1992; 664: 353-68.
534. Taira CA, Celuch SM, Enero MA. Effects of acute and short-term treatment with antihypertensive drugs in sinoaortic denervated rats. *Gen Pharmacol.* 1983; 14(6): 657-61.
535. Talley NJ, Vakil N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(10): 2324-37.
536. Tamam L, Ozpoyraz N. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review. *Adv Ther.* 2002; 19(1): 17-26.
537. Tamminga CA, Thaker GK, Moran M, Kakigi T, Gao X.M. Clozapine in tardive dyskinesia: observations from human and animal model studies. *J Clin Psychiatry.* 1994; 55 Suppl B: 102-6.
538. Tan CS, Chen Y, Viscidi RP, *et al.* Discrepant findings in immune responses to JC virus in patients receiving natalizumab. *Lancet Neurol* 2010; 9(6): 565-566.
539. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; 77(11): 1061-1067.
540. Teboul E, Chouinard G. A guide to benzodiazepine selection:art II: Clinical aspects. *Can J Psychiatry.* 1991; 36(1): 62-73.
541. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med.* 2013; 5(3): 270-278.
542. Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy.* 2005; 94(4): 265-266.
543. Teixeira MZ. A concepção vitalista de Samuel Hahnemann [The vitalist conception of Samuel Hahnemann]. *Rev Homeopatia (São Paulo).* 1996; 61(3-4): 39-44.
544. Teixeira MZ. A natureza imaterial do homem: estudo comparativo do vitalismo homeopático com as principais concepções médicas e filosóficas [The intangible nature of the man: comparative study of vitalism homeopathic with mainly medical and philosophical concepts]. São Paulo: Editorial Petrus, 2000.
545. Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? *Homeopathy* 2009; 98(1): 114-121.
546. Teixeira MZ. Antiresorptive drugs (bisphosphonates), atypical fractures and rebound effect: new evidence of similitude. *Homeopathy* 2012; 101(3): 231-242.
547. Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. *Homeopathy* 2007; 96(2): 135-137.
548. Teixeira MZ. Concepção vitalista de Samuel Hahnemann. São Paulo: Robe Editorial, 1996. Edição esgotada.
549. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy* 2006; 95(4): 229-236.
550. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses.* 2003; 60(2): 276-283.

Bibliografia

551. Teixeira MZ. Immunomodulatory drugs (natalizumab), worsening of multiple sclerosis, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2013; 102(3): 215-224.
552. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy* 2011; 100(4): 244-252.
553. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira. 3v. 2010. Available at: www.newhomeopathicmedicines.com.
554. Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy* 2007; 96(1): 67-68.
555. Teixeira MZ. O princípio da similitude na moderna farmacologia [The principle of similarity in modern pharmacology]. *Rev Homeopatia (São Paulo)*. 1999; 64(1-4): 45-58.
556. Teixeira MZ. O princípio homeopático de cura ao longo da história da medicina [The homeopathic principle of cure along the history of medicine]. *Rev Homeopatia (São Paulo)*. 2007; 70 (1-4): 55-78.
557. Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. *Homeopathy* 2011; 100(3): 148-156.
558. Teixeira MZ. Rebound effect of drugs: fatal risk of conventional treatment and pharmacological basis of homeopathic treatment. *Int J High Dilution Res* 2012; 11(39): 69-106.
559. Teixeira MZ. *Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica [Similar cures similar: the homeopathic cure principle based by the medical and scientific rationality]*. São Paulo: Editorial Petrus, 1998.
560. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Homeopathy* 1999; 88(3): 112-120.
561. Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. *Homeopathy* 2010; 99(4): 255-262.
562. Tepper SJ, Tepper DE. Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleve Clin J Med*. 2010;77:236-42.
563. Terashita Z, Imura Y, Tanabe M, Kawazoe K, Nishikawa K, Kato K, Terao S. CV-4151 - a potent, selective thromboxane A2 synthetase inhibitor. *Thromb Res*. 1986; 41(2): 223-237.
564. Tesar GE. High-potency benzodiazepines for short-term management of panic disorder: the U.S. experience. *J Clin Psychiatry*. 1990; Suppl: 4-10.
565. Texter EC Jr. A critical look at the clinical use of antacids in acid-peptic disease and gastric acid rebound. *Am J Gastroenterol*. 1989; 84(2): 97-108.
566. Thadani U, De Vane PJ. Efficacy of isosorbide mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1992; 70(17): 67G-71G.
567. Thadani U. Role of nitrates in angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1992; 70(8): 43B-53B.
568. The United States Pharmacopeia Convention. The United States Pharmacopeia Dispensing Information. 8 ed. Easton: Mack Printing Co., 1988.
569. The United States Pharmacopeia Convention. The United States Pharmacopeia Dispensing Information. 14 ed. Easton: Mack Printing Co., 1994.
570. The United States Pharmacopeia Convention. The United States Pharmacopeia Dispensing Information. 16 ed. Easton: Mack Printing Co., 1996.

Bibliografia

571. The World Factbook. United States. Washington, DC: Central Intelligence Agency; 2005.
572. Thomas MK, Narang D, Lakshmy R, Gupta R, Naik N, Maulik SK. Correlation between inflammation and oxidative stress in normocholesterolemic coronary artery disease patients 'on' and 'off' atorvastatin for short time intervals. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2006;20(1): 37-44.
573. Tielemans Y, Willems G, Sundler F, Håkanson R. Self-replication of enterochromaffin-like cells in the mouse stomach. *Digestion.* 1990; 45(3): 138-46.
574. Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol.* 2008;22:330-2.
575. Touret M, Sallanon-Moulin M, Jouvet M. Awakening properties of modafinil without paradoxical sleep rebound: comparative study with amphetamine in the rat. *Neurosci Lett.* 1995; 189(1): 43-6.
576. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342: c7086.
577. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology* 1999; 53(3): 466-472.
578. Tyler ET, Olson HJ. Clinical use of new progestational steroids in infertility. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1958; 71(5):704-9.
579. Tytgat GN, Rauws EA. *Campylobacter pylori* and its role in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990; 19(1): 183-96.
580. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory (June 30, 2005): "Suicidality in Adults Being Treated with Antidepressant Medications". Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/SSRI200507.htm>.
581. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory (May 2, 2007): "FDA proposes new warnings about suicidal thinking, behavior in young adults who take antidepressant medications". Available at: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01624.html>.
582. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory (October 15, 2004): "Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications". Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm>.
583. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory: "Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder), Advair Diskus (fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder), Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder)". Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm>.
584. U.S. Food and Drug Administration. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program: 2003 Safety Alert - Serevent (salmeterol xinafoate). Available at: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/serevent.htm>.
585. US Food and Drug Administration Ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures. FDA Drug Safety Communication; 2010. Available at:

Bibliografia

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm204127.htm> .

586. Václavík J, Táborský M. Antiplatelet therapy in the perioperative period. *Eur J Intern Med*. 2011;22:26-31.
587. Václavík J, Táborský M. Antiplatelet therapy in the perioperative period. *Eur J Intern Med* 2011; 22(1): 26-31.
588. Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt: a retrospective, nested case-control study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(8): 1069-1077.
589. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353(4): 362-368.
590. van Schayck CP, Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, van der Elshout FJ, Van Weel C. Potential masking effect on dyspnoea perception by short- and long-acting beta2-agonists in asthma. *Eur Respir J*. 2002; 19(2): 240-245.
591. van Schayck CP, Cloosterman SG, Bijl-Hofland ID, van den Hoogen H, Folgering HT, van Weel C. Is the increase in bronchial responsiveness or FEV1 shortly after cessation of beta2-agonists reflecting a real deterioration of the disease in allergic asthmatic patients? A comparison between short-acting and long-acting beta2-agonists. *Respir Med*. 2002; 96(3): 155-162.
592. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24(2): 377-85.
593. Van Sweden B. Rebound insomnia in neuroleptic drug withdrawal neurophysiologic characteristics. *Pharmacopsychiatry*. 1987; 20(3): 116-9.
594. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27(1): 85-102.
595. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet*. 1988; 1(8585): 554-58.
596. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, *et al.* Postwithdrawal rebound increase in T2lesional activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 2008; 70(13 Pt 2): 1150-1151.
597. Verbeek PR, Geerts WH. Nontapering versus tapering prednisone in acute exacerbations of asthma: a pilot trial. *J Emerg Med*. 1995; 13(5): 715-9.
598. Verdoux H, Bourgeois M. [Short-term sequelae of lithium discontinuation]. *Encephale*. 1993; 19(6): 645-650.
599. Verster JC, Volkerts ER. Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: a review of the literature. *CNS Drug Rev*. 2004; 10(1): 45-76.
600. Vestergaard P, Amtssygehus A. Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures in users of bisphosphonates, raloxifene and strontium ranelate. ASBMR 2010 Annual Meeting, Toronto, Canada. 2010.
601. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO. Benzodiazepine side effects: role of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacology*. 1995; 51(4): 205-23.

Bibliografia

602. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 2948-2952.
603. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011; 364(12): 1093-10103.
604. Von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; 348(1): 68-72.
605. Vree TB, Van Den Biggelaar-Martea M, Verwey-Van Wissen CP. Furosemide and its acyl glucuronide show a short and long phase in elimination kinetics and pharmacodynamic effect in man. *J Pharm Pharmacol*. 1995; 47(11): 964-9.
606. Wahedna I, Wong CS, Wisniewski AF, Pavord ID, Tattersfield AE. Asthma control during and after cessation of regular beta 2-agonist treatment. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148(3): 707-712.
607. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut*. 1996; 39(5): 649-53.
608. Waldum HL, Gustafsson B, Fossmark R, Qvigstad G. Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci*. 2005; 50 Suppl 1: S39-44.
609. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, Kleveland PM, Sandvik AK. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45(4): 389-94.)
610. Wallace JL, Cucala M, Mugridge K, Parente L. Secretagogue-specific effects of interleukin-1 on gastric acid secretion. *Am J Physiol*. 1991; 261(4 Pt 1): G559-64.
611. Wang JS, Varro A, Lightdale CJ, et al. Elevated serum gastrin is associated with a history of advanced neoplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(5): 1039-45.
612. Wang TC, Dangler CA, Chen D, et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and Helicobacter infection in a mouse model of gastric cancer. *Gastroenterology*. 2000; 118(1): 36-47.
613. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res* 2011; 26(3): 553-560.
614. Warner TD, Mitchell JA, Vane JR. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors and cardiovascular events. *Lancet*. 2002; 360(9346): 1700-1701.
615. Warnke C, Menge T, Hartung HP, et al. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy: what are the causal factors and can it be avoided? *Arch Neurol* 2010; 67(8): 923-930.
616. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4): 1555-1165.
617. Weber T. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 2008; 26(3): 833-854, x-xi.
618. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf*. 1996; 14(4): 228-38.
619. Webster's New World Medical Dictionary. 3^a Ed. New Jersey: Wiley Publishing, 2008.

Bibliografia

620. Weller I. Report of the Committee on Safety of Medicines Expert Working Group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. London: London Stationery Office, 2005.
621. Wells G, Cranney A, Peterson J, *et al.* Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD004523.
622. Wells GA, Cranney A, Peterson J, *et al.* Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD001155.
623. Wells GA, Cranney A, Peterson J, *et al.* Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD003376.
624. West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol* 2010; 68(3): 395-399.
625. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for Osteoporosis - Where Do We Go from Here? *N Engl J Med* 2012 May 9. [Epub ahead of print]
626. Wichniak A, Brunner H, Ising M, Pedrosa Gil F, Holsboer F, Friess E. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system is related to severity of benzodiazepine withdrawal in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29(9): 1101-1108.
627. Wilder-Smith C, Halter F, Ernst T, *et al.* Loss of acid suppression during dosing with H₂-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990; 4 Suppl 1: 15-27.
628. Wilder-Smith CH, Ernst T, Gennoni M, Zeyen B, Halter F, Merki HS. Tolerance to oral H₂-receptor antagonists. *Dig Dis Sci*. 1990; 35(8): 976-83.
629. Wilding PJ, Clark MM, Osborne J, Bennett JA, Tattersfield AE. Effect of regular terbutaline on the airway response to inhaled budesonide. *Thorax*. 1996; 51(10): 989-992.
630. Williams D. Long-acting β_2 agonists for asthma: a clinical paradox. *Consult Pharm* 2010; 25(11): 756-759.
631. Williams TM, Harken AH. Statins for surgical patients. *Ann Surg* 2008; 247(1): 30-7.
632. Winslow JT, Insel TR. Serotonergic modulation of rat pup ultrasonic vocal development: studies with 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990; 254(1): 212-20.
633. Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. *Am Fam Physician*. 1997; 56(2): 455-62.
634. Wolgin DL, Salisbury JJ. Amphetamine tolerance and body weight set point: a dose-response analysis. *Behav Neurosci*. 1985; 99(1): 175-85.
635. World Health Organization (WHO). The Uppsala Monitoring Centre. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. 2002.
636. Yamaki K, Nakagawa H, Tsurufuji S. Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on type II collagen induced arthritis in rats. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46(7): 543-8.
637. Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2007; 133(3): 748-54.

Bibliografia

638. Yates DH, Sussman HS, Shaw MJ, Barnes PJ, Chung KF. Regular formoterol treatment in mild asthma. Effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(4 Pt 1): 1170-4.
639. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol* 2004; 103(3): 440-446.
640. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, *et al*. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 924-933.
641. Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J, *et al*. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18(3): 193-7.
642. Zhang J, Saag KG, Curtis JR. Long-term safety concerns of antiresorptive therapy. *Rheum Dis Clin North Am* 2011; 37(3): 387-400.
643. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(5): 467-78.
644. Zoehrer R, Roschger P, Paschalis EP, *et al*. Effects of 3- and 5-year treatment with risedronate on bone mineralization density distribution in triple biopsies of the iliac crest in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2006; 21(7): 1106-1112.
645. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Schultz L, *et al*. Rebound tumour progression after the cessation of bevacizumab therapy in patients with recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2010;99:237-42.