

FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA DO PRINCÍPIO DE CURA HOMEOPÁTICO NA FARMACOLOGIA MODERNA

SCIENTIFIC BASIS OF THE HOMEOPATHIC HEALING PRINCIPLE IN MODERN PHARMACOLOGY

MARCUS ZULIAN TEIXEIRA ⁽¹⁾

Palavras-chave

Homeopatia; Farmacologia; Efeitos fisiológicos de drogas; Lei dos semelhantes; Ação farmacodinâmica do medicamento homeopático; Ação secundária; Efeito rebote

Keywords

Homeopathy; Pharmacology; Physiological effects of drugs; Law of similars; Pharmacodynamic action of homeopathic remedies; Secondary action; Rebound effect

(1) Médico homeopata, PhD, Coordenador e pesquisador da disciplina optativa Fundamentos da Homeopatia (MCM0773) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Integrante da Câmara Técnica de Homeopatia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP).

Correspondência

e-mail: mzulian@usp.br

INTRODUÇÃO

Desde a Grécia antiga, Hipócrates, o Pai da Medicina, ensinava que as doenças poderiam ser tratadas pelo 'princípio dos contrários' (*contraria contrariis curantur*) ou pelo 'princípio dos semelhantes' (*similia similibus curantur*), recomendações que foram seguidas por diversos expoentes das escolas médicas posteriores [1-3].

Na atualidade, o princípio dos contrários é aplicado em grande parte da terapêutica convencional, que emprega medicamentos com ação primária contrária ('anti-') aos sinais e sintomas das doenças para paliar ou neutralizar suas manifestações. Por outro lado, o princípio dos semelhantes é aplicado pela terapêutica homeopática, que emprega medicamentos com ação primária semelhante (*homeo*) aos sinais e sintomas das doenças para estimular uma reação secundária do organismo contra essas manifestações, ou seja, contra as próprias doenças.

O modelo homeopático de tratamento das doenças está embasado em quatro pilares: (1) princípio de cura pela semelhança (similitude terapêutica), (2) experimentação de medicamentos em indivíduos saudáveis (ensaios patogênicos homeopáticos), (3) prescrição de medicamentos individualizados, e (4) uso de medicamentos dinamizados (ultradiluídos). Embora se atribua grande importância ao medicamento dinamizado (produzido através de diluições e agitações seriadas das substâncias medicinais), incorporado ao modelo homeopático em fase posterior e com o objetivo inicial de minimizar as possíveis agravações sintomáticas advindas da aplicação da similitude terapêutica, as duas primeiras premissas são os alicerces da episteme homeopática (núcleo rígido ou pressupostos centrais, segundo Imre Lakatos) [4], restando ao medicamento individualizado (escolhido segundo a totalidade de sinais e sintomas característicos) a condição inerente para que a reação terapêutica do organismo seja despertada [5,6].

Em vista da importância epistemológica da similitude terapêutica perante os demais pressupostos homeopáticos, em 1998 iniciamos a fundamentação científica do princípio de cura homeopático através do estudo sistemático do 'efeito rebote' dos fármacos modernos ('reação paradoxal' do organismo) [7-23], evidenciando a manifestação de uma reação secundária e oposta do organismo, após o término da ação primária, em inúmeras classes de drogas paliativas convencionais, analogamente ao descrito pela homeopatia, como veremos a seguir.

Ampliando esse corpo de evidências, expoentes da farmacologia moderna vêm sugerindo, na última década, uma estratégia terapêutica intitulada 'farmacologia paradoxal', semelhante à propagada pelo modelo homeopático há mais de 2 séculos, propondo o emprego de drogas convencionais que causam uma exacerbação da doença em curto prazo para tratar

esta mesma doença em longo prazo [24-36]. De forma análoga, desde o início de nossos estudos [7-9], vimos propondo empregar os fármacos modernos segundo o princípio da similitude terapêutica, sugerindo utilizar as drogas que causam eventos adversos similares às manifestações das doenças para tratá-las homeopaticamente, utilizando o efeito rebote (reação paradoxal) de forma curativa [37-43], com resultados animadores e inúmeras indicações [44-46]. Ilustramos essa tese com a aplicação de estrogênio dinamizado para o tratamento da dor pélvica associada à endometriose (vide artigo específico neste mesmo dossiê). A presente revisão atualizada sobre o efeito rebote dos fármacos modernos visa fundamentar cientificamente o princípio de cura homeopático (similitude terapêutica) perante a farmacologia clínica e experimental, evidenciando as propriedades, particularidades e similaridades de ambos os fenômenos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Empregando como fonte de referência os estudos e revisões sobre o efeito rebote que vimos publicando desde 1998 [4-20,34-43], atualizamos os dados com trabalhos recentes citados na base de dados PubMed através de pesquisa com as palavras-chave 'rebound', 'withdrawal', 'paradoxical', 'acetylsalicylic acid', 'anti-inflammatory', 'bronchodilator', 'antidepressant', 'statin', 'proton pump inhibitor', 'bisphosphonate', 'biological therapy' e 'immunomodulatory drug'. Descrevemos também as propostas que sugerem o uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude terapêutica [24-36,37-46], empregando o efeito rebote (reação paradoxal) de forma curativa, com exemplos na prática clínica atual.

O PRINCÍPIO DA SIMILITUDE SEGUNDO O MODELO HOMEOPÁTICO

No desenvolvimento do modelo homeopático de tratamento das doenças, Samuel Hahnemann (1755-1843) utilizou o método fenomenológico de pesquisa qualitativa para descrever os efeitos dos fármacos de sua época na fisiologia humana e fundamentar o princípio da similitude terapêutica. Após verificar que medicamentos utilizados para curar sinais e sintomas em indivíduos doentes despertavam manifestações semelhantes quando experimentados por indivíduos sadios, Hahnemann buscou confirmar essa observação empírica através do método científico da analogia e da enumeração, pesquisando e encontrando na literatura centenas de relatos clínicos de médicos de todas as épocas e com diversas classes de drogas (argumentos fortes) que reiteravam sua constatação [47]. Em posse dessas evidências, utilizando-se da lógica aristotélica indutiva (*modus ponens*), esboçou o princípio de cura homeopático: *para uma substância*

medicinal curar sintomas no indivíduo doente ela deve causar sintomas semelhantes no indivíduo sadio.

"[...] 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 *Knappe* assinalaram entre os inconvenientes da administração dessa substância? Parece indubitável que o arsênico é um remédio muito eficaz 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 dispneia sufocante, e *Majault*, enfim, acessos súbitos de asma, acompanhados de uma grande prostração de forças". [47]

Inaugurando a homeopatia em 1796, com a publicação do *Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar o poder curativo das drogas* [48], Hahnemann descreve nesta revisão os efeitos farmacológicos de dezenas de medicamentos de sua época, discriminando as 'ações primárias diretas das drogas' e as conseqüentes e opostas 'ações secundárias indiretas do organismo', evidenciando o novo princípio curativo proposto. Exemplificando em algumas das inúmeras ações do mesmo arsênico citado anteriormente, teríamos:

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 (asma); causa alguma doença crônica de pele (com descamação).
- *Ação secundária indireta (princípio curativo):* Tratamento da febre intermitente, com recorrência diária; útil na febre hética e remitente; em certos tipos de paralisias; na tosse (asma); em doenças de pele semelhantes.

Nos parágrafos 63 a 65 do *Organon da arte de curar* [49], Hahnemann esboça uma explicação fisiológica para esta 'lei natural de cura', fundamentando o princípio da similitude na ação primária da droga e na subseqüente 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 da arte de curar*, § 63) [49]

Exemplifica esse princípio descrevendo as ações primárias dos medicamentos nos diversos sistemas fisiológicos e as conseqüentes ações secundárias, ou reações, do organismo, com efeitos opostos às alterações fisiológicas primárias, as quais induzem o organismo a retornar ao estado anterior à intervenção ("força de conservação" ou homeostase, segundo a fisiologia moderna):

"[...] 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 continuar a ser suprimido 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 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 na ação secundária, através de nossa força vital". (*Organon da arte de curar*, § 65) [49]

Relatando os resultados desagradáveis do emprego indiscriminado de medicamentos com ação contrária ou antagonica aos sinais e sintomas das doenças (*Organon da arte de curar*, § 59-61) [49], Hahnemann alerta para os riscos desta ação secundária (reação vital) do organismo produzir efeitos indesejáveis ("a recaída e mesmo uma evidente agravação do mal"). Dessa forma, negando a eficácia dos tratamentos paliativos ou antipáticos (princípio dos contrários) no tratamento das doenças crônicas, Hahnemann busca validar o tratamento homeopático (princípio da semelhança) segundo a lógica aristotélica dedutiva *modus tollens* ou 'modo que afirma pela negação' (prova indireta ou hipótese nula da bioestatística 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 sono-

lência 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, 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. [...] 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. [...] 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. [...] 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 antagonicos (antipáticos)". (*Organon da arte de curar*, § 59) [49]

Considerando que essa reação secundária do organismo (oposta à ação primária do fármaco) pode se manifestar com todas as classes de drogas, independentemente da dose (ponderal ou ultradiluída) e em qualquer indivíduo suscetível, Hahnemann eleva o princípio da similitude à categoria de "fenômeno natural" (*Organon da arte de curar*, § 58, 61, 110-112) [49].

Propondo administrar aos indivíduos doentes aquelas substâncias que despertavam sintomas semelhantes em indivíduos sadios, quando submetidas aos ensaios patogenéticos homeopáticos (semelhantes aos ensaios clínicos farmacológicos fase I) [50,51], o princípio da similitude terapêutica visa estimular uma reação homeostática curativa, induzindo o organismo a reagir contra os seus próprios distúrbios. Vale ressaltar que os termos 'ação/reação secundária', 'reação vital' ou 'reação homeostática' representam o mesmo fenômeno, ou seja, a propriedade dos organismos vivos em manter a constância do meio interno

(homeostase) através de auto-ajustes automáticos nos processos fisiológicos, que variam desde simples mecanismos celulares até complexas funções psíquicas.

O PRINCÍPIO DA SIMILITUDE SEGUNDO A FARMACOLOGIA MODERNA [7-23]

Perante 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 (paliativa, antagônica ou enantiopática) aos sinais e sintomas das doenças.

Por definição, ‘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” [52]. Analogamente, ‘reação paradoxal’ significa uma resposta da droga oposta ao efeito previsto inicialmente. 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 do fármaco, promovendo um efeito oposto e contrário ao esperado.

Segundo revisões que estudaram o fenômeno [53-55], o efeito rebote se manifesta após a suspensão ou a descontinuação do fármaco, produzindo manifestações de intensidade e/ou frequência superiores às inicialmente suprimidas (característica que o distingue do reaparecimento da doença de base após o término do efeito primário da droga), manifestando-se em intervalos e por períodos variáveis. Como aspecto intrínseco ao fenômeno, um tempo mínimo deve ser considerado para que se observe a verdadeira magnitude do mesmo, período necessário ao completo metabolismo da droga ou ausência do efeito terapêutico (tempo de meia-vida biológica). Apesar da suspensão do fármaco ser um pré-requisito para que o efeito rebote se manifeste, em vista da ação primária da droga persistir enquanto os receptores estiverem sendo ocupados, estudos evidenciam que o efeito rebote pode ocorrer também no curso do tratamento, em função da falência terapêutica ou do desenvolvimento de tolerância, taquifilaxia ou dessensibilização dos receptores. Por outro lado, uma diminuição lenta e gradual das doses (*tapering*), evitando a descontinuação abrupta, minimiza a ocorrência do fenômeno rebote.

Os exemplos a seguir ilustram a universalidade do fenômeno rebote perante as diversas classes de fár-

macos [7-23]. Agentes utilizados no tratamento da angina pectoris (betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos, dentre outros), que promovem melhora na angina pela sua ação primária, podem desencadear exacerbações na intensidade e/ou na frequência da dor torácica após sua descontinuação. Fármacos utilizados no controle da hipertensão arterial [agonistas alfa-2 adrenérgicos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), inibidores da monoamina oxidase (MAO), nitratos, nitroprussiato de sódio e hidralazina, dentre outros] podem despertar hipertensão arterial rebote após cessar o efeito biológico primário. Drogas antiarrítmicas (adenosina, amiodarona, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, disopirâmida, flecainida, lidocaína, mexiletina, moricizina e procainamida, dentre outros) podem provocar exacerbação rebote das arritmias ventriculares basais. Medicamentos com ação antitrombótica (argatroban, bezafibrato, heparina, salicilatos, varfarina e clopidogrel, dentre outros) podem promover complicações trombóticas em decorrência do efeito rebote. Fármacos que apresentam efeito primário pleiotrópico ou vasculoprotetor (estatinas) podem causar disfunção endotelial rebote, predispondo a ocorrência de acidentes vasculares paradoxais.

De forma análoga, a suspensão de medicamentos psiquiátricos ansiolíticos (barbitúricos, benzodiazepinas e carbamatos, dentre outros), sedativo-hipnóticos (barbitúricos, benzodiazepinas, morfina, prometazina e zopiclone, dentre outros), estimulantes do sistema nervoso central (anfetaminas, cafeína, cocaína, mazindol e metilfenidato, dentre outros), antidepressivos (tricíclicos, inibidores da MAO e inibidores da recaptação de serotonina, dentre outros) ou antipsicóticos (clozapina, fenotiazínicos, haloperidol e pimozida, dentre outros) podem desencadear agravação rebote do quadro basal após o término do efeito terapêutico primário. Drogas anti-inflamatórias (corticosteroides, ibuprofeno, indometacina, paracetamol e salicilatos, dentre outros) podem desencadear aumento rebote da inflamação, assim como trombose rebote (ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, salicilatos, rofecoxibe e celecoxibe, dentre outros), em vista de sua ação antiagregante plaquetária primária. Medicamentos analgésicos (cafeína, bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina, ergotamina, metisergida, opioides e salicilatos, dentre outros) podem desencadear hiperalgesia rebote.

Diuréticos (furosemida, torasemida e triantereno, dentre outros) podem causar retenção rebote de sódio e potássio, com consequente aumento da volemia basal e da pressão arterial. Broncodilatores (beta-adrenérgicos de ação curta e prolongada, cromoglicato dissódico, epinefrina, ipatropio e nedocromil, dentre outros) podem promover broncoconstrição rebote como reação paradoxal do organismo à suspensão do tratamento. Medicamentos com ação anti-dispéptica (antiácidos, antagonistas do receptor H₂,

misoprostol, sucralfato e inibidores das bombas de próton, dentre outros) podem despertar aumento rebote na produção de ácido clorídrico e gastrina, com piora do quadro basal. Drogas antirreabsortivas ósseas utilizadas no tratamento da osteoporose (bifosfonatos, denosumabe e odanacatibe, dentre outras) podem causar fraturas atípicas paradoxais, em decorrência do aumento rebote da atividade osteoclastica. A suspensão de fármacos usados para tratar a esclerose múltipla (glicocorticoides, interferon, acetato de glatiramer, natalizumabe e fingolimode, dentre outros) pode causar aumento rebote da atividade inflamatória da doença com exacerbação dos sintomas clínicos e aumento das lesões desmielinizantes. Drogas imunomoduladoras (anticorpos monoclonais recombinantes, inibidores do fator de necrose tumoral, dentre outros), indicadas para o tratamento da psoríase, causam psoríase rebote após a sua suspensão. Dentre outros exemplos.

Perante essas evidências da farmacologia clínica e experimental [7-23], o efeito rebote apresenta características semelhantes à ação ou reação secundária do modelo homeopático (*Organon da arte de curar*, § 59, 64, 69) [49]: (1) provoca uma reação do organismo oposta e em maior intensidade do que a ação primária da droga; (2) ocorre após cessar a ação primária da droga, como uma manifestação automática do organismo; (3) independe da droga, das doses, da duração do tratamento ou do tipo de sintoma (doença); (4) apresenta magnitude proporcional à ação primária da droga; e (5) se manifesta apenas em indivíduos suscetíveis (caráter idiossincrático).

Apesar da natureza idiossincrática do efeito rebote, que se manifesta em uma pequena porcentagem dos indivíduos, evidências científicas apontam para a ocorrência de eventos adversos graves e fatais em função dessa reação paradoxal do organismo após a descontinuação de distintas classes de fármacos, reiterando a magnitude do fenômeno, a necessidade do seu conhecimento pelos profissionais da saúde e os benefícios de sua utilização terapêutica segundo o princípio da similitude.

EFEITO REBOTE PROMOVENDO EVENTOS ADVERSOS GRAVES E FATAIS [16,17,20,21]

Efeito rebote dos fármacos antiagregantes plaquetários [10,11]

Ácido acetilsalicílico (AAS)

O AAS pertence à classe das drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINE) e não seletivas da enzima ciclooxigenase (COX), que catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (COX-2) e tromboxanos (COX-1). Largamente utilizado na prevenção dos eventos tromboembólicos, apresenta a propriedade de evitar a formação de trombos ao ini-

ciar a COX-1 [mediadora da atividade plaquetária ao estimular a síntese do tromboxano A₂ (TXA₂)] e a agregação plaquetária.

Após a descontinuação de drogas antiagregantes plaquetárias empregadas na profilaxia do tromboembolismo, estudos experimentais [56-63] evidenciam 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 do tratamento, aumentando a probabilidade de eventos tromboembólicos [angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC)] em indivíduos suscetíveis.

Em estudo retrospectivo [64], 1.236 pacientes hospitalizados por síndrome coronariana aguda (SCA) foram investigados para avaliar se a ingestão profilática do AAS havia sido interrompida. Os resultados mostraram que 51 casos de SCA haviam ocorrido no período de um mês após a descontinuação do AAS, representando 4,1% dos eventos coronários e 13,3% das recidivas. Entre os pacientes com recidiva, a incidência de SCA com supradesnívelamento do segmento ST foi maior entre aqueles que haviam suspenso o AAS, em relação aos 332 pacientes que não haviam suspenso (39% versus 18%, p= 0,001). O tempo médio entre a suspensão do AAS e o evento coronariano agudo foi de 10 ± 1,9 dias. Esses resultados suportam a hipótese de que a suspensão do AAS em pacientes coronarianos pode representar um risco real para a ocorrência de novos eventos tromboembólicos.

Para investigar a descontinuação do AAS como fator de risco para acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), Maulaz et al. [65] conduziram um estudo de caso-controle com 309 casos com AVCI ou ataque isquêmico transitório (AIT) submetidos a tratamento com AAS por longo tempo antes do evento isquêmico e 309 controles que não tiveram AVCI nos últimos seis meses, comparando a frequência de descontinuação do AAS durante 4 semanas antes de um evento isquêmico cerebral nos casos com as 4 semanas antes da entrevista nos controles. A suspensão do tratamento com AAS foi associada a um *odds ratio* (OR) de 3,4 para AVCI ou AIT (intervalo de confiança – IC - de 95% 1,08-10,63; p< 0,005), ou seja, um risco 3,4 vezes maior de desenvolver acidentes isquêmicos em pacientes que interromperam o uso regular de AAS. Esses resultados enfatizam a importância da manutenção da terapia com AAS e dão uma estimativa do risco associado à descontinuação da terapia em pacientes com risco para AVCI.

Uma metanálise [66] foi realizada para avaliar os riscos da interrupção ou não adesão ao uso regular de AAS em 50.279 pacientes (6 estudos) com risco de desenvolver doença arterial coronariana (DAC). Um dos estudos (31.750 pacientes) avaliou a adesão à terapia na prevenção secundária da DAC, 2 estudos (2.594 pacientes) a suspensão do AAS na incidência da DAC aguda, 2 estudos (13.706 pacientes) a adesão

à terapia antes ou logo após revascularização do miocárdio e outro (2.229 pacientes) a descontinuação do AAS em pacientes submetidos a implante de *stent* farmacológico. Em geral, a interrupção ou não adesão ao AAS esteve associada a um risco três vezes maior de importantes eventos cardíacos adversos (OR = 3,14; IC95% 1,75-5,61; $p=0,0001$).

Para avaliar o risco relativo (RR) de desenvolver infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte por doença coronariana após a descontinuação de baixas doses de AAS em pacientes com história de eventos cardiovasculares, um estudo de caso-controle foi realizado no Reino Unido com 39.513 indivíduos que receberam uma primeira prescrição de AAS (75-300 mg/dia) para prevenção secundária de desfechos cardiovasculares. Os indivíduos foram acompanhados por uma média de 3,2 anos para identificar casos de IAM não fatais ou morte por doença coronariana, encontrando-se 876 IAM não fatais. Em comparação com os usuários habituais, os indivíduos que haviam interrompido o AAS tiveram um risco significativamente aumentado de IAM não fatal ou morte por doença coronária associada (RR 1,43; IC95% 1,12-1,84) e de IAM não fatais isoladamente (RR 1,63; IC95% 1,23-2,14). Para cada 1.000 pacientes-ano-uso, houve cerca de 4 vezes mais casos de IAM não fatal nos que interromperam do que naqueles que mantiveram o tratamento [67,68].

Em revisão recente, Gerstein et al. [69] alertam para os riscos da agregação plaquetária rebote associados à suspensão do AAS no período perioperatório, que pode desencadear importantes eventos isquêmicos em pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Para muitos procedimentos cirúrgicos, o risco de sangramento pela manutenção do AAS intraoperatório é mínimo, em comparação aos riscos tromboembólicos concomitantes à descontinuação da droga [70-73].

Estudando a frequência de ocorrência de AVC após a descontinuação de drogas antiagregantes plaquetárias, Sibon e Orgogozo [74] encontraram que 4,49% dos acidentes vasculares estavam relacionados à descontinuação recente das drogas, ocorrendo num período de 6-10 dias ($p < 0,0001$).

Confirmando a agregação plaquetária rebote como um fenômeno natural e universal (independente do agente farmacológico), todas as classes de antiagregantes plaquetários (salicilatos, heparina, varfarina e clopidogrel, dentre outros) induzem o tromboembolismo rebote após a sua suspensão, podendo causar acidentes cardiovasculares graves e fatais [75-79].

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)

Os mecanismos precisos pelos quais os AINE, incluindo os inibidores da COX-2, aumentam o risco de eventos vasculares são diversos: produção reduzida de prostaciclina no endotélio vascular, supressão da

síntese do óxido nítrico, diminuição da neovascularização, supressão da atividade da adrenomedulina e produção aumentada de radicais livres, dentre outros. Esses mecanismos também afetam a atividade plaquetária, que desempenha um papel crucial no desenvolvimento dos eventos.

Da mesma forma que o AAS, outras classes de AINE inibidores não seletivos das COX aumentam o risco de IAM após a interrupção do tratamento. Um estudo de caso-controle realizado no Reino Unido [80], com 8.688 casos e 33.923 controles, avaliou o risco da ocorrência de IAM durante a exposição ao diclofenaco e após a interrupção da terapêutica. Os resultados mostraram que o risco de IAM foi 1,52 vezes superior (IC95% 1,33-1,74) nos sujeitos que tinham interrompido a droga 1-29 dias antes do evento, em comparação aos não usuários. Esses resultados sugerem que o efeito rebote pode ocorrer após semanas da suspensão dos AINE. A suspensão do ibuprofeno também provoca agregação rebote de plaquetas com o aumento da formação de trombos e eventos cardiovasculares (IAM) [81]. O uso de AINE está independentemente associado ao risco aumentado de eventos cerebrovasculares em pacientes com aterotrombose estável [82].

Para avaliar os riscos cardiovasculares dos inibidores seletivos da COX-2, um estudo de coorte retrospectivo analisou o histórico médico de 1,40 milhões de usuários (1999-2001) [83], mostrando que 8.199 pacientes (0,58%) sofreram um ataque cardíaco durante o uso do rofecoxibe. Antes desse estudo, outras pesquisas demonstraram que o consumo crônico de rofecoxibe em altas doses (>50 mg/dia) pode elevar o risco de problemas cardiovasculares graves [84-87].

Relacionando o efeito rebote à atividade plaquetária e considerando que a terapia antiplaquetária com AAS está associada com reduzida mortalidade vascular, Serebruany et al. [88] procuraram determinar o efeito da utilização e retirada dos AINE na atividade plaquetária, concluindo que a suspensão das drogas está associada à ativação rebote das plaquetas, predispondo um maior risco de eventos vasculares. Experimentos *in vitro* também demonstraram o mesmo mecanismo trombogênico com o rofecoxibe [89].

Confirmando essa hipótese, estudos observacionais demonstraram alto risco de IAM para novos usuários do rofecoxibe [90,91], com eventos ocorrendo pouco tempo após a suspensão de baixas doses da droga, semelhantemente à dinâmica do efeito rebote. Usando os dados coletados em um estudo de coorte anterior [92], estudo de caso-controle [93] avaliou a natureza temporal do risco de um primeiro IAM associado ao uso de rofecoxibe e celecoxibe, observando que o risco de IAM foi maior após o uso do rofecoxibe (RR 1,67; IC95% 1,21-2,30), com eventos ocorrendo numa média de 9 (6-13) dias. A duração do tratamento não esteve associada com o aumento do risco, que se manteve elevado nos primeiros 7 dias

após a suspensão do rofecoxibe (RR 1,23; IC95% 1,05-1,44) e retornou à linha de base entre os dias 8 e 30 (RR 0,82; IC95% 0,61-1,09), caracterizando o fenômeno rebote.

Em uma importante revisão sistemática [94] sobre os efeitos dos AINE (inibidores seletivos e não seletivos da COX-2) nos eventos cardiovasculares, 23 estudos observacionais (17 casos-controle e 6 estudos de coorte) foram analisados em uma população de 1,6 milhões de pacientes. Com rofecoxibe, ficou evidente o risco relacionado à dose: RR 1,33 (IC95% 1,00-1,79) com ≤ 25 mg/dia e RR 2,19 (IC95% 1,64-2,91) com > 25 mg/dia. Entre as drogas não seletivas mais antigas, diclofenaco apresentou RR de 1,40 (IC95% 1,16-1,70), meloxicam RR de 1,25 (IC95% 1,00-1,55) e indometacina RR de 1,30 (IC95% 1,07-1,60). Os dados indicaram que o risco foi maior no início de tratamento (< 30 dias) com eventos cardiovasculares primários.

Em um estudo de caso-controle nacional na Finlândia (33.309 casos; 138.949 controles) sobre o risco de hospitalização com IAM e uso de AINE [95], as estimativas do RR foram: 1,36 (95%CI: 1,18-1,58) para rofecoxibe; 1,40 (IC95% 1,19-1,65) para diclofenaco; 1,24 (IC95% 1,06-1,45) para meloxicam; e 1,36 (IC95% 1,15-1,61) para indometacina. Em outra metanálise [96], Kearney et al. estudaram os efeitos dos AINE seletivos e não seletivos sobre o risco de eventos vasculares graves, por um período de pelo menos 4 semanas (145.373 participantes), analisando os dados de 138 ensaios clínicos randomizados e estimando um RR para o rofecoxibe de 1,42 (IC95% 1,13-1,78) e para o diclofenaco de 1,63 (IC95% 1,12-2,37).

Reforçando a causalidade do fenômeno rebote, diversos estudos têm demonstrado resultados semelhantes na última década [97-101], alertando para a ocorrência de eventos vasculares fatais após a suspensão dos AINE. Recente metanálise publicada no *British Medical Journal* [102] analisou uma coorte de 446.763 indivíduos, incluindo 61.460 que apresentaram IAM durante o emprego de todas as classes de AINE. Os autores observaram risco aumentado de IAM, independentemente da classe do fármaco, das doses e do tempo de tratamento. Com o uso de 1-7 dias, foi observado um aumento no risco (OR) de 1,24 (IC95% 0,91-1,82) para celecoxibe, 1,48 (IC95% 1,00-2,26) para ibuprofeno, 1,50 (IC95% 1,06-2,04) para diclofenaco, 1,53 (IC95% 1,07-2,33) para naproxeno e 1,58 (IC95% 1,07-2,17) para rofecoxibe.

Efeito rebote dos fármacos broncodilatadores (agonistas beta-adrenérgicos) [10,12]

Ao longo das últimas décadas, diversos estudos confirmam a observação clínica e experimental de que 'broncoconstrição rebote' pode ocorrer após a inter-

rupção parcial ou total dos fármacos broncodilatadores, com 'agravamento da asma' e aumento da 'reatividade brônquica' [103-108].

Em consequência aos relatos de broncoespasmos paradoxais graves associados ao uso do salmeterol, agonista beta-2 de ação prolongada (LABA), e às epidemias anteriores de mortes relacionadas à asma em usuários de outros agonistas beta-adrenérgicos, a FDA (US Food and Drug Administration) solicitou ao laboratório GlaxoSmithKline um estudo randomizado comparando o salmeterol ao placebo. Iniciado em 1996, esse megaestudo (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial, SMART) foi interrompido prematuramente em setembro de 2002, após uma análise 'preliminar' sugerir aumento do risco de morte por asma nos pacientes que usaram a droga, em relação ao grupo placebo.

A partir de 2005, a FDA Public Health Advisory passou a divulgar o risco aumentado de asma grave e morte por asma associado ao uso dos LABA (salmeterol e formoterol), inclusive quando combinados ao glicocorticoide fluticasone, exigindo que o laboratório incluísse 'tarja preta' nas embalagens, a fim de que médicos e usuários fossem alertados sobre os efeitos colaterais potencialmente fatais desses fármacos [109].

Após inúmeros protestos da comunidade científica [110], em vista da ocultação dos resultados do SMART pelo laboratório GlaxoSmithKline, os dados da análise geral dos 26.355 indivíduos randomizados foram publicados somente em 2006 [111]. Na sequência da revisão da análise preliminar, foram realizadas análises exploratórias de cada desfecho dentro das subpopulações, encontrando aumento significativo de mortes relacionadas a eventos respiratórios (RR 2,16; IC95% 1,06-4,41), de mortes relacionadas à asma (RR 4,37; IC95% 1,25-15,34) e da combinação entre mortes relacionadas à asma e experiências de risco de vida (RR 1,71; IC95% 1,01-2,89) nos indivíduos recebendo salmeterol, quando comparados ao grupo placebo. O aumento foi mais acentuado na raça negra, em comparação com a raça branca.

Em 2006, Salpeter et al. [112] publicaram uma metanálise de 19 ensaios clínicos placebos-controlados, envolvendo 33.826 participantes com asma, correspondendo a 16.848 pacientes-ano-uso (duração média dos ensaios de 6 meses). Apenas 15% dos participantes eram da raça negra. Os LABA utilizados nos estudos foram salmeterol, formoterol e eformoterol. Glicocorticoides inalatórios foram utilizados concomitantemente em torno de 53% dos participantes, em ambos os grupos. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos dos LABA nas exacerbações da asma grave exigindo hospitalização, ataques de asma com risco de vida e mortes relacionadas à asma. Análises de subgrupos foram utilizadas para comparar os resultados do salmeterol e do formoterol em crianças e adultos. Em relação ao placebo, o OR para hospitalização no grupo LABA foi 2,6 (IC95% 1,6-4,3) e a OR

para exacerbações com risco de vida foi de 2,1 (IC95% 1,5-3,0).

O risco de hospitalização foi elevado com salmeterol (OR 1,7; IC95% 1,1-2,7), formoterol (OR 3,2; IC95% 1,7-6,0), em crianças (OR 3,9; IC95% 1,7-8,8) e em adultos (OR 2,0; IC95% 1,0-3,9). O OR para ataques de asma fatal atribuídos aos LABA foi 1,8 (IC95% 1,1-2,9), não diferindo significativamente entre os ensaios de salmeterol e formoterol, ou entre crianças e adultos. A OR para mortes relacionadas à asma foi obtida do SMART (OR 3,5; IC95% 1,3-9,3; $p=0,013$). Em relação ao grupo placebo, os riscos de exacerbações graves e mortes relacionadas à asma dobraram (de 2 para 4 vezes). Apesar do conhecido efeito protetor dos glicocorticoides inalatórios, os autores avaliaram separadamente ensaios em que mais de 75% dos participantes estavam recebendo essa droga concomitantemente, encontrando OR para o risco de hospitalização de 2,1 (IC95% 1,3-3,4), evidenciando a magnitude do fenômeno rebote [112].

Na explicação fisiológica para esse efeito rebote, autores correlacionam o uso regular de beta-agonistas (associados ou não aos glicocorticoides inalatórios) à tolerância aos efeitos da droga e à piora no controle da doença [113-116]. 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 seguida por uma diminuição na densidade dos receptores e na expressão do gene do receptor (*downregulation*) [117]. Apesar da manutenção de certo grau de broncodilatação, o uso regular de beta-agonistas causa hiperreatividade brônquica. Esses efeitos, juntamente com redução na resposta ao subsequente resgate beta-agonista (tolerância), podem piorar o controle da asma sem dar qualquer aviso de aumento dos sintomas [116,118]. Como descrito nos estudos de décadas passadas [103-108], 'hiperreatividade brônquica' é o mesmo que 'hiperreatividade rebote' ou 'broncoconstrição rebote' [119].

Um estudo de coorte retrospectivo analisou o risco de exacerbações de asma grave em 940.449 pacientes asmáticos, evidenciando internações e intubações significativas associadas ao uso de LABA quando comparados aos beta-agonistas de curta duração [120]. Contrariando uma metanálise anterior [121], que mostrou diminuição do risco de mortalidade na asma com a associação de glicocorticoide inalatório ao salmeterol, uma metanálise posterior [122] evidenciou aumento do risco de eventos adversos graves na monoterapia com formoterol e na associação com glicocorticoide inalatório.

Além desses, outros estudos [123-125] confirmam a broncoconstrição rebote severa após a suspensão dos LABA, causadora de eventos graves e fatais nos usuários.

Efeito rebote dos fármacos antidepressivos (tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina) [10,13]

Assim como outras classes de fármacos, 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. Em revisão sobre o tema, Wolfe relata que os antidepressivos podem provocar uma variedade de reações na suspensão da droga (*withdrawal syndrome*), "começando poucos dias após o término da administração da droga e persistindo por semanas" [54]. Tanto os antidepressivos tricíclicos quanto os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) causam síndrome semelhante, comumente caracterizada por desconforto gastrointestinal ou somático, distúrbios do sono, flutuações do humor e distúrbios do movimento, dentre outros. O tratamento consiste em reiniciar o antidepressivo e a prevenção em retirá-lo gradualmente.

Em outra revisão [126], Lader incrementa o entendimento desta 'síndrome da retirada' (fenômeno rebote) dos antidepressivos com outros dados e estudos: "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 os fenômenos associados com a retirada de quase todos os antidepressivos (incluindo os ISRS) não estão relacionados 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 (*downregulation*) dos receptores pós-sinápticos" [126].

Esta síndrome caracteriza-se pelo *time-locked emergence of new* (tempo específico para a emergência do novo) ou *time-point* (tempo de meia-vida biológica) e é claramente definida por sinais e sintomas quantificáveis que se manifestam após a suspensão ou diminuição de um antidepressivo utilizado durante algumas semanas [127]. 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 3 semanas [128]. Apesar dos dados da literatura mostrarem que a incidência destes sintomas rebote ocorre em pequenas porcentagens da população [128,129], estudos indicam que síndromes da retirada graves e incapacitantes podem ocorrer em até 5% dos pacientes, requerendo uma modificação na estratégia terapêutica para esses indivíduos idiossincráticos [130]. A literatura revela que a paroxetina está associada com uma proporção significativamente maior de reações de retirada (cerca de 5% dos pacientes) do

que os outros ISRS (fluoxetina, por exemplo), com deterioração em vários aspectos da saúde e do funcionamento orgânico [128,131-134]. A explicação para esta diferença provavelmente reflete o tempo de meia-vida longo do principal metabólito da fluoxetina, que age como um tampão natural [135].

Como em outras classes de drogas, a reação de retirada ou rebote não é específica 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 nas reações de retirada [136].

Em uma revisão dos mecanismos neurobiológicos da síndrome da retirada dos antidepressivos, Harvey et al. [137] sugeriram uma perspectiva molecular preliminar e uma hipótese sobre as implicações neuronais da descontinuação da medicação, descrevendo as evidências que suportam a associação entre o efeito rebote dos antidepressivos e os distúrbios na atividade cerebral do glutamato e na síntese do óxido nítrico e do ácido gama-amino butírico.

Os sintomas que se seguem à suspensão dos antidepressivos (síndrome da retirada) incluem tonturas, náuseas, desconforto gastrointestinal, cefaleia, instabilidade da marcha, letargia, parestesia, ansiedade, irritabilidade, sonhos vívidos e rebaixamento do humor, dentre outros. Enquanto o esgotamento colinérgico pode explicar alguns desses sintomas após a suspensão dos antidepressivos tricíclicos, outros sugerem o aumento da excitabilidade dos neurônios serotoninérgicos. Da mesma forma que o tratamento antidepressivo crônico resulta na dessensibilização dos receptores pré- e pós-sinápticos de serotonina (5-HT_{1A}), a interrupção abrupta da inibição da recaptação de 5-HT causa um déficit temporário na disponibilização de 5-HT intrassináptica em função da perda da inibição do controle pós-sináptico mediado pelos receptores 5-HT_{1A}, causando aumento paradoxal na circulação de 5-HT [137-139].

Nos últimos anos, inúmeros estudos alertam para o aumento do risco de ideações, tentativas ou comportamentos suicidas (suicidalidade) com o uso de antidepressivos. Na mais compreensiva metanálise de ensaios clínicos placebos-controlados que se propôs investigar a relação entre antidepressivos e suicidalidade em pacientes pediátricos, Hammad et al. [140] incluíram todos os estudos submetidos à FDA. Os dados avaliados foram derivados de 4.582 pacientes em 24 ensaios clínicos. Dezesesseis ensaios estudaram pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), 4 estudaram pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e 4 estudaram pacientes com transtorno de ansiedade não obsessivo compulsivo (ansiedade não TOC). Destes, apenas 20 estudos foram incluídos na análise da relação de risco de suicidalidade. O

estudo multicêntrico (TADS) [141] foi o único ensaio individual que mostrou um risco relativo estatisticamente significativo (RR 4,62; IC95% 1,02-20,92). O RR global para os ISRS nos ensaios de depressão foi de 1,66 (IC95% 1,02-2,68) e para todas as drogas e todas as indicações foi de 1,95 (IC95% 1,28-2,98). A diferença de risco (DR) global para todos os antidepressivos dentro de todas as indicações foi de 0,02 (IC95% 0,01-0,03). A FDA concluiu que esses medicamentos, perante o placebo, apresentavam um risco duas vezes maior de causar suicidalidade.

Em vista do citado anteriormente, a hipótese mais plausível para essa relação é que a descontinuação (parcial ou completa) dos antidepressivos pode desencadear uma piora significativa nos sintomas depressivos inicialmente suprimidos (suicidalidade, por exemplo), em consequência do fenômeno rebote [132,142-145]. No entanto, os eventos adversos avaliados nos ensaios randomizados (metanálises) são apenas os que ocorrem durante ou imediatamente após o período de tratamento, desconsiderando os antidepressivos de meia-vida longa (fluoxetina, por exemplo), que necessitam um tempo maior de observação para que o efeito rebote possa se manifestar, ao contrário dos antidepressivos de meia-vida curta (paroxetina, sertralina, venlafaxina e outros) [146-148]. Como citado anteriormente, a desconsideração do tempo de meia-vida biológica dos fármacos é um importante viés no estudo do efeito rebote.

Diversos outros estudos que avaliaram o risco de suicídio em usuários de antidepressivos encontraram resultados semelhantes [149-155], alertando médicos e pacientes sobre os cuidados necessários na descontinuação dessa classe de fármacos.

Efeito rebote dos fármacos hipocolesterolêmicos (estatinas) [14]

As estatinas são os fármacos mais amplamente prescritos para a redução do colesterol e são consideradas drogas de primeira linha para a prevenção da doença coronariana e da aterosclerose (a principal causa de morte em países desenvolvidos). As estatinas 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 dessa 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 das estatinas estendem-se para além dos seus efeitos hipocolesterolêmicos. Além de reduzir a biossíntese do colesterol, a inibição do mevalonato pelas estatinas também reduz a síntese de importantes intermediários como os isoprenóides (farnesil pirofosfato, geranylgeranyl pirofosfato, coenzima Q10, dolicol, isopenteniladenosina,

etc.). Estes mediadores 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 e respostas inflamatórias e imunológicas, os efeitos primários destes compostos são extremamente benéficos numa série de transtornos (doenças cardiovasculares, osteoporose, doença de Alzheimer e demência vascular relacionada, infecção viral e bacteriana, dentre outros). Esses efeitos das estatinas independentes da redução do colesterol são denominados efeitos 'pleiotrópicos', envolvendo ações vasoprotetoras que incluem melhora da função endotelial, aumento na biodisponibilidade do óxido nítrico (ON) com efeitos antioxidantes, inibição de respostas inflamatório-trombogênicas, ações imunomodulatórias, regulação de células progenitoras e estabilização de placas ateroscleróticas [156-158].

Independentemente do aumento rebote na biossíntese do colesterol, evidências científicas sugerem que a interrupção do tratamento com estatinas induz uma agravação rebote na função vascular (efeitos pleiotrópicos), aumentando a morbidade e a mortalidade em 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. Nos seres humanos, a descontinuação das estatinas induz um estado pró-oxidante, pró-inflamatório e pró-trombótico, com deterioração da função endotelial. Estudos epidemiológicos indicam que a interrupção da medicação em pacientes com IAM e AVCI confere, respectivamente, uma probabilidade significativamente maior de deterioração cardiológica e neurológica precoce, com graves desfechos. Em resumo, a suspensão do tratamento com estatinas resulta em rápido retorno à disfunção endotelial inicial, com amplificação dos processos oxidativos e inflamatórios, aumentando os riscos vasculares [159-162].

Estudos clínicos evidenciam 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 utilizavam a droga. Estudos observacionais [163-168] descrevem que a suspensão das estatinas aumenta 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) do tratamento. Estudos intervencionais mostram que a suspensão das estatinas aumenta significativamente o risco de mortalidade em relação à manutenção do tratamento (4,66 vezes) [169], além do risco de eventos vasculares fatais em

relação à manutenção (2,27 a 8,67 vezes) e à ausência do tratamento (19,01 vezes) [169,170]. A descontinuação das estatinas também é considerada preditora de mortalidade em um ano [171].

Em análise dos dados canadenses de 2.466 pacientes com hemorragia cerebral (2003-2008), Dowlatshahi et al. [172] descreveram 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. No geral, 537 (21,7%) 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%) às dos não usuários. As estatinas foram descontinuadas na admissão em 158 (29,4%) desses 537 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; IC95% 1,13-4,56) e elevada mortalidade (OR ajustado 2,0; IC95% 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. Analisando os dados de 12.689 pacientes admitidos com AVCI em 17 hospitais americanos (2000-2007), Flint et al. [173] encontraram resultados semelhantes: pacientes que descontinuíram as estatinas na admissão apresentaram um risco de morte significativamente maior (RR 2,5; IC95% 2,1-2,9; $p < 0,001$).

Ampliando o escopo de evidências, estudos posteriores [174-179] reforçam as observações anteriores de que a suspensão das estatinas pode provocar deterioração rebote da função vascular e subseqüentes acidentes vasculares.

Efeito rebote dos fármacos supressores da acidez gástrica (antiácidos, antagonistas do receptor H_2 e inibidores da bomba de prótons) [15]

De acordo com a FDA [180], 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 H_2 de histamina, esse rebote ácido está relacionado ao aumento da gastrina sérica e/ou ao aumento da regulação dos receptores H_2 . 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 hista-

mina pelas células enterocromafins (ECL), que induz a produção de ácido gástrico pelas células parietais. Além disso, um aumento da massa de células parietais pode ocorrer juntamente com o uso crônico de agentes antissecretórios, 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 histamina [181].

A neutralização da acidez gástrica por antiácidos (hidróxido de alumínio/magnésio ou carbonato de cálcio), embora não tenha um efeito antissecretório, também causa acidez rebote após a suspensão do tratamento. Ensaios clínicos confirmam essa hipótese ao observarem a ocorrência do efeito rebote após uma hora da administração da dose padrão de antiácidos a indivíduos saudáveis [182,183].

Analogamente, os antagonistas do receptor H₂ (cimetidina, famotidina, nizatidina e ranitidina) também causam hipersecreção ácida rebote após a retirada da droga. As principais hipóteses para o fenômeno se relacionam à maior capacidade de resposta dos receptores H₂ à estimulação da histamina após inibição crônica competitiva e ao comprometimento do ramo inibidor da secreção ácida [184]. Estudos com indivíduos saudáveis e doentes mostraram que essa hipersecreção ácida rebote ocorre dentro de 2-3 dias após 4 semanas de tratamento, durando 10 dias [185-190].

Inibidores da bomba de prótons (IBP) (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol e pantoprazol) bloqueiam o último passo da secreção ácida, promovendo intensa e persistente diminuição da acidez gástrica e concomitante aumento da liberação de gastrina. Essa hipergastrinemia rebote resulta em uma estimulação contínua das células ECL e consequente hiperhistaminemia, sem induzir 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 IBP, 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 do tempo de meia-vida da droga (ausência dos efeitos biológicos). Após um período suficiente de tratamento com IBP, a hipersecreção ácida rebote ocorre a partir da segunda semana (meia-vida dos IBP) 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 2 meses após igual curso de tratamento, com a persistência da hipersecreção ácida significativamente elevada [191-197].

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 pesqui-

sadores associem a hipergastrinemia ao risco aumentado de câncer de cólon, dois estudos de caso-controle de base populacional realizados no Reino Unido (1987-2002) e na Dinamarca (1989-2005) não encontraram nenhuma evidência de tal aumento em pacientes em uso regular de IBP [198,199]. Porém, vale ressaltar que a hipergastrinemia rebote ocorre após algum tempo (meia-vida) da suspensão do tratamento, fato não valorizado nesses estudos (viés de avaliação).

Estudos sugerem que o aumento da doença do refluxo gastroesofágico observado nas últimas décadas pode ser devido ao uso excessivo de IBP para tratar sintomas inespecíficos. Devido ao mesmo motivo, a hipergastrinemia pode ter um possível 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 cardioesofágica ao longo das últimas duas décadas, na medida em que a terapia ácido-supressiva aumentou consideravelmente no mesmo período [200-203].

Um estudo de coorte populacional realizado na Dinamarca (1990-2003) mostrou relação direta entre o aumento na incidência de câncer gástrico e o aumento no número de prescrições ou tempo de tratamento entre usuários de IBP, em comparação com usuários ou não usuários dos antagonistas do receptor H₂. Segundo os autores, esses dados sugerem que a hipergastrinemia pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico, em consequência do uso excessivo de IBP [204].

Os tumores carcinoides têm sido reconhecidos como consequência da hipergastrinemia na síndrome de Zollinger-Ellison e na gastrite atrófica [205]. Analogamente ao câncer de esôfago, o aumento na incidência de tumores carcinoides gástricos nas últimas 3 décadas (400% em homens e 900% em mulheres) também pode estar associado à comercialização generalizada dos IBP [206-208]. Segundo McCarthy [203], o embasamento científico para relacionar o uso crônico dos IBP ao surgimento de tumores carcinoides é bastante forte e deve ser considerado. A hipergastrinemia também pode estimular o desenvolvimento de tumores carcinoides em outros sítios.

Para avaliar a ocorrência e a relevância clínica da hipersecreção ácida rebote após a interrupção dos IBP, Hunfeld et al. [209] realizaram uma revisão sistemática incluindo oito estudos. Cinco estudos (incluindo 4 ensaios randomizados) não encontraram evidência para hipersecreção ácida rebote após a retirada dos IBP. Dos 3 estudos não controlados restantes, 2 sugeriram que hipersecreção ácida rebote pode ocorrer em pacientes *H. pylori* negativos após 8 semanas de tratamento com IBP. Os autores concluíram que não há forte evidência para o aumento da produção de ácido gástrico clinicamente relevante após a suspensão da terapia com IBP. Criticando a escolha dos estudos incluídos nessa revisão, que não levou em consideração estudos com tempo de

tratamento (*time-point*) suficiente para permitir o desenvolvimento significativo de hiperplasia das células ECL e subsequente rebote ácido, Fossmark e Waldum [210] reiteram que é impossível avaliar hipersecreção ácida rebote após uma única dose de IBP ou em menos do que 25 dias de uso, embora os estudos incluídos sejam randomizados: “estes 5 estudos mostram apenas que os IBP devem ser utilizados por um período maior do que 25 dias para induzir hipersecreção ácida rebote”.

Evidências clínicas da hipersecreção ácida rebote após suspensão dos IBP foram descritas em estudos de intervenção recentes [211-215]. Avaliando se a hipersecreção ácida rebote também ocorre em pacientes sem doença do refluxo gastroesofágico, estudos descreveram piora dos sintomas em cerca de 70% dos usuários em uso dos IBP em longo prazo, após a descontinuação do tratamento [211,214].

Os IBP são drogas de uso frequente pela população, representando um importante ônus financeiro para o sistema de saúde de muitos países por serem prescritos para uma enorme variedade de sintomas gastrointestinais ácido-dependentes [216-220]. Na Dinamarca, entre 1993 e 2007, o uso de IBP aumentou 7 vezes, com um incremento substancial de 20 para 33 doses diárias por 1.000 pacientes-dia no período 2003-2007. Em 2006, cerca de 7% da população dinamarquesa foi tratada com IBP [221-223]. Na Austrália, entre 1995 e 2006, o uso de IBP aumentou 1.318%, enquanto o uso dos antagonistas dos receptores H2 diminuiu 72% [224].

Nos Estados Unidos, entre 1999 e 2004, o uso de IBP aumentou de forma constante, enquanto o uso de antagonistas dos receptores H2 diminuiu. Em 2007, esomeprazol, lansoprazol e pantoprazol foram o 4º, o 8º e o 14º medicamentos mais vendidos nos Estados Unidos, com 27, 20 e 16 milhões de prescrições, respectivamente. Comparativamente, ranitidina e famotidina ocuparam a 47ª e a 120ª colocação entre os medicamentos genéricos, com 13 e 3 milhões de prescrições, respectivamente [225].

Embora esse uso liberal dos IBP esteja recomendado em muitos protocolos recentes para dispepsia [226,227], grande proporção dos pacientes que utilizam IBP não têm sintomas ácido-dependentes e não apresentam indicação precisa para essa terapia [219,221,228-231]. Por outro lado, estudos indicam que até 33% dos pacientes que iniciam o tratamento com IBP repetem as receitas sem qualquer indicação para a terapia de manutenção [219,232]. Devido ao desenvolvimento da hipersecreção ácida rebote, esse comportamento empírico pode complicar a descontinuação dos IBP, ocasionando recidiva dos sintomas da doença ácido-dependente (azia, regurgitação ácida e dispepsia) com consequente reintrodução da terapia [211,212,233].

Outros estudos [234-237] reiteram a importância da acidez rebote após a suspensão dos IBP, alertando os médicos sobre os riscos e cuidados com essa terapêutica.

Efeito rebote dos fármacos inibidores da reabsorção óssea (bifosfonatos e desonumabe) [18]

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 anti-reabsorptivas como os bifosfonatos (BF) são consideradas o tratamento de escolha para reduzir o risco de fraturas osteoporóticas: inibindo a reabsorção óssea pela diminuição da atividade dos osteoclastos, os BF (alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico, dentre outros) promovem aumento na densidade mineral óssea (DMO), reduzindo o risco de fraturas. Nos EUA, entre 2005-2009, mais de 150 milhões de prescrições de BF foram dispensadas a pacientes ambulatoriais [238].

Os BF 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 interrupção do tratamento [239]. Essas características conferem uma meia-vida longa aos BF, dificultando a caracterização de um tempo específico para sua ação biológica e a consequente constatação do efeito rebote, como veremos a seguir.

Apesar do uso comprovado dos BF para reduzir fraturas ‘típicas’ em pacientes com osteoporose, vem sendo descrito, nos últimos anos, um aumento crescente de relatos de casos de fraturas ‘atípicas’ na região subtrocantérica ou na diáfise do fêmur com o uso dos BF, ocorrendo após mínimo ou 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 esse transtorno [240]. Outras revisões sistemáticas têm discutido as evidências clínicas e experimentais desse evento adverso secundário ao uso dos BF, buscando compreender a patogênese do fenômeno [241-245].

As fraturas atípicas de fêmur consequentes ao uso dos BF apresentam características radiográficas 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 pregressa de trauma sugere uma patogênese sistêmica, em vista da grande maioria desse tipo de fratura estar associada a traumas significativos (acidentes de automóveis, por exemplo) em que a energia transmitida ao osso resulta na propagação de várias linhas de fratura, produzindo cominuições. Embora a incidência seja baixa, a morbidade dessas fraturas é elevada.

Série de casos [244] e estudos epidemiológicos [246-250] evidenciam a associação entre o uso dos BF 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 para a observação do fenômeno é consequência da meia-vida longa dos BF (até 5 anos de ação após 1 ano de tratamento), aspecto peculiar das drogas de depósito e que impede a observação imediata do efeito rebote após a suspensão do tratamento. O fenômeno da tolerância, taquifilaxia ou dessensibilização dos receptores também justifica a ocorrência do efeito rebote durante o tratamento de longa duração com BF.

Apesar da hipótese inicial para as fraturas atípicas sugerir que o longo tempo de ação dos BF, suprimindo a remodelação óssea, poderia levar à hipermineralização e ao acúmulo de microdanos comprometendo a integridade óssea, análises histomorfométricas de biópsias de ossos afetados revelam ausências de hipermineralização e de alterações nos cristais de hidroxiapatita, indicando aumento na maturidade mineral óssea sem qualquer modificação nos índices de cristalização após o tratamento [244,251-254].

Analogamente às observações do efeito rebote em outras classes de fármacos, estudos experimentais indicam um aumento rebote (paradoxal) da atividade osteoclástica após a suspensão dos BF [245,251,255]. 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 BF. 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 descrevem a reabsorção óssea rebote após a suspensão de outras drogas anti-reabsortivas (terapia hormonal e anticorpos monoclonais) [245].

Enquanto a incidência de fratura de quadril diminuiu desde que os BF começaram a ser usados nos EUA, fraturas subtrocantéricas ou na diáfise do fêmur aumentaram durante o mesmo período. Apesar desses tipos de fraturas representarem um subconjunto pequeno (5-10%) de todas as fraturas de fêmur e quadril, fraturas subtrocantéricas exercem efeitos importantes sobre a morbidade e a mortalidade, com resultados semelhantes aos observados nas fraturas de quadril [256,257]. 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 e 71% conseguiram viver em condições semelhantes àquelas antes da fratura [258].

A reabsorção óssea rebote, com aumento dos marcadores da remodelação óssea, da atividade osteoclástica e da propensão a fraturas atípicas, também é descrita após a retirada de outras classes de drogas anti-reabsortivas, tais como terapia hormonal, anticorpo monoclonal humano (desonumabe) e inibidor seletivo catépsina K (odanacatibe), dentre outras [245,259-262].

Outros estudos recentes reiteram a ocorrência de fraturas femorais atípicas durante o uso de BF e desonumabe [263-266], justificando os alertas crescentes a médicos e pacientes sobre a ocorrência desse evento adverso grave.

Efeito rebote dos fármacos imunomoduladores no tratamento da esclerose múltipla (natalizumabe e fingolimode) [19]

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 hematoencefálica, desencadeiam uma cascata de eventos inflamatórios no SNC, culminando com a desmielinização e o dano axonal. A migração dos linfócitos através da barreira hematoencefálica 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 linfócitos ao SNC, reduzindo a frequência dos surtos, o número de lesões cerebrais e a progressão da doença. Fingolimode é um modulador (antagonista funcional) do receptor da esfingosina 1-fosfato localizado nos linfócitos que reduz a capacidade dos linfócitos em migrarem dos nódulos linfáticos para o SNC, minimizando o processo inflamatório neuronal e suas consequências desmielinizantes.

Apesar dos efeitos primários benéficos do tratamento, estudos observacionais [267-275] evidenciam uma piora na atividade basal da doença após a suspensão do natalizumabe (efeito rebote ou síndrome inflamatória de reconstituição imune sem leucoencefalopatia multifocal progressiva) [276-278], com intensa exacerbação dos sintomas, aumento do número e/ou tamanho das lesões desmielinizantes e progressão da doença.

Além do natalizumabe, outras drogas imunomoduladoras ou modificadoras da resposta biológica tais como o fingolimode [279] e as drogas antagonistas do fator de necrose tumoral alfa ou anti-TNF α (infiximabe, adalimumabe, etanercepte) [280] também podem causar distúrbios desmielinizantes rebote.

Estudos recentes [281-286] reiteram a prevalência de desmielinização rebote severa (síndrome inflamatória de reconstituição imune) após a descontinuação de fármacos imunomoduladores (natalizumabe e fingolimode) utilizados no tratamento da esclerose múltipla, com distúrbios cognitivos, degeneração neurológica e desfechos fatais.

Efeito rebote dos fármacos imunomoduladores no tratamento da psoríase (efalizumabe e anti-TNF α) [23]

A psoríase é uma doença inflamatória autoimune modulada pela ação dos linfócitos Th1. Na fisiopatologia da doença, após o contato com um antígeno desconhecido, um subconjunto de linfócitos T se transforma em linfócitos T de memória CD4+ e CD8+. Essas células se proliferam e migram dos nódulos linfáticos para a pele, onde iniciam uma reação cutânea inflamatória e a produção de mediadores pró-inflamatórios (o número de células T infiltradas na pele está relacionado com a atividade da doença). Na última década, avanços no entendimento da patogênese da psoríase, incluindo o papel das células T e das citocinas, foram cruciais para o desenvolvimento de terapias biológicas com drogas imunomoduladoras.

O termo 'biológicas' se refere a agentes sintetizados a partir de produtos do organismo vivo que modulam o sistema imune através de ações estimulatórias ou inibitórias, atuando em sítios específicos. Na psoríase, os agentes biológicos atuam inibindo seletivamente a ativação e a maturação das células apresentadoras de antígenos, bloqueando a secreção de citocinas e inibindo a ativação e a proliferação dos linfócitos T, sua migração para a pele, sua função efetora e sua reativação. Apesar de seu perfil de segurança ser considerado mais favorável do que os agentes imunossupressores sistêmicos convencionais (sem causar imunossupressão generalizada), o entusiasmo inicial foi substituído por uma abordagem cautelosa com o aumento da experiência adquirida e a observação de eventos adversos graves. Geralmente, terapias biológicas para a psoríase podem ser classificadas em duas categorias principais: os agentes moduladores de células T (efalizumabe e alefacept) e as drogas inibidoras do fator de necrose tumoral alfa ou anti-TNF α (infiximabe, adalimumabe e etanercepte).

Como principal agente, efalizumabe é um anticorpo IgG1 monoclonal humano que se liga à subunidade alfa do antígeno funcional de leucócitos-1 (LFA-1), bloqueando a interação entre LFA-1 e a molécula de adesão intercelular-1. O resultado é uma redução na ativação de células T, uma inibição da migração e recrutamento de células T para a derme/epiderme e uma diminuição na reativação das células T em vários passos da patogênese da psoríase.

Apesar dos efeitos primários benéficos desse tratamento paliativo (enantiofático ou contrário), estudos

evidenciam uma agravação da atividade da doença após a suspensão dos referidos agentes imunomoduladores (psoríase rebote) [287-290], com intensa exacerbação dos sinais e sintomas basais (aumento do tamanho ou piora da gravidade das lesões de pele; agravação das artrites; etc.).

Após a suspensão do efalizumabe, ensaios clínicos randomizados e placebos-controlados (RCT) [287,291-297] evidenciam a ocorrência de psoríase rebote (agravamento \geq 125% do estado basal, Psoriasis Area and Severity Index ou PASI) em torno de 15% dos pacientes. Estudos observacionais [298-308] demonstram estimativas maiores, atingindo 30% dos pacientes.

Em alguns casos, esse fenômeno rebote pode levar a uma progressão fatal da doença (síndrome inflamatória de reconstituição imune) [276,309-312], analogamente ao observado com o emprego do natalizumabe no tratamento da esclerose múltipla, evento adverso grave que induziu a European Medicines Agency (EMA) a recomendar a suspensão da autorização de comercialização para o efalizumabe em fevereiro de 2009 [312].

De forma análoga, estudos demonstram que outros imunomoduladores utilizados no tratamento da psoríase desencadeiam o fenômeno rebote após a sua suspensão: alefacept [313,314], etanercepte [298,306,315] e infiximabe [316,317]. Embora muitos autores não caracterizem como psoríase rebote o agravamento da psoríase 'durante' o tratamento com anti-TNF α (pois, na definição clássica, o efeito rebote ocorre após a descontinuação da droga), vários estudos [318-322] descrevem "exacerbação da psoríase basal com alteração na morfologia (para formas pustulosa, eritrodérmica ou gutata)" durante o curso do tratamento com anti-TNF α (etanercepte, adalimumabe e infiximabe, dentre outros), que pode ser considerada provável efeito rebote na presença do fenômeno de tolerância, conforme descrito anteriormente.

Epidemiologia do efeito rebote dos fármacos modernos

O efeito rebote se manifesta em intervalos distintos (horas a semanas) após o esgotamento do efeito biológico (tempo de meia-vida) do fármaco e sua duração também é variável. O intervalo de tempo entre a descontinuação das drogas e a manifestação do fenômeno é semelhante para fármacos com meia-vida curta, sendo, em média, 10 dias para os salicilatos, 14 dias para o diclofenaco e 9 dias para o rofecoxibe [10,11]; 7 dias para as estatinas [14], 7-14 dias para os antidepressivos ISRS [10,13] e 7-14 dias para os inibidores das bombas de prótons (IBP) [15]. No caso de drogas de depósito (bifosfonatos) [18] este tempo é maior. A duração do efeito rebote permanece por 30 dias com o rofecoxibe [10,11], 21 dias com os ISRS

[10,13] e 30 dias com os IBP [15]. A duração do tratamento não apresenta relação com a manifestação do efeito rebote.

Em estudos controlados, em comparação ao placebo, o risco médio de acidentes trombóticos foi 3,4 vezes maior após a suspensão dos salicilatos, 1,52 vezes maior após a retirada dos AINE e 1,67 vezes maior após a descontinuação do rofecoxibe [10,11]; assim como 1,69 vezes maior após a suspensão das estatinas [14]. Analogamente, o risco de suicidalidade foi 6 vezes maior após a retirada dos ISRS [13] e o risco de broncoespasmos rebote foi 4 vezes maior após a descontinuação de broncodilatadores LABA [10,12].

Ilustrando a frequência e a magnitude do fenômeno rebote, que pode causar eventos adversos graves e fatais, estudos epidemiológicos evidenciam que LABA causam, aproximadamente, 1 broncoespasmo rebote seguido de morte a cada 1.000 pacientes-ano-uso, correspondendo a 4-5 mil mortes/ano em 2004 apenas nos EUA (40-50 mil em todo o mundo) [10,12]. ISRS causam 5 comportamentos suicidas rebote a cada 1.000 adolescentes-ano-uso, correspondendo a 16.500 eventos em 2007 nos EUA [10,13]. Salicilatos causam, aproximadamente, 4 episódios de IAM rebote a cada 1.000 pacientes-ano-uso [10,11]. Estudos indicam que a incidência de tumores carcinoides gástricos aumentou nas últimas décadas (400% em homens e 900% em mulheres) em associação com o consumo crescente dos IBP, em função da hipergastrinemia rebote [15]. Bifosfonatos causam 1-3 fraturas atípicas paradoxais graves a cada 1.000 pacientes-ano-uso (0.1-0.3%) [18]. Natalizumabe causa agravamento rebote da esclerose múltipla em cerca de 10% dos pacientes, com desmielinização severa (síndrome inflamatória de reconstituição imune) em alguns casos [19]. Efalizumabe causa psoríase rebote em 15-30% dos pacientes, podendo causar também síndrome inflamatória de reconstituição imune [23].

FARMACOLOGIA PARADOXAL [24-36]

Proposta sugerida por Richard A. Bond em 2001 [24], a 'farmacologia paradoxal' propõe empregar os efeitos paradoxais dos fármacos (reações secundárias do organismo de natureza oposta aos efeitos primários das drogas) de forma terapêutica. De caráter universal segundo esses autores, tais efeitos paradoxais, bidirecionais ou compensatórios surgem em diversas classes de drogas, independentemente das doses, atingindo uma parcela variável de indivíduos suscetíveis. Apesar de incompletamente elucidado, esse efeito paradoxal se manifesta em diferentes níveis dos sistemas biológicos de autorregulação aumentando a complexidade de funcionamento de todo o organismo, desde componentes subcelulares (canais, enzimas, receptores, transportadores, organelas, etc.) até células, tecidos e órgãos [25-29].

Presentes em todos os sistemas fisiológicos, esses efeitos paradoxais e bidirecionais ocorrem por mecanismos variados: ações diferentes no mesmo receptor, devido a efeitos temporais associados (por exemplo, betabloqueadores com atividade simpaticomimética intrínseca); efeitos estereoquímicos (por exemplo, salbutamol); alvos receptores múltiplos, com ou sem efeitos temporais associados (por exemplo, procainamida); reações mediadas por anticorpos (por exemplo, tromboembolismo induzido por heparina); efeitos farmacocinéticos de compartimentos concorrentes (por exemplo, bicarbonato); interrupção e efeitos não lineares em sistemas (por exemplo, agentes dopaminérgicos); sobrecompensação sistêmica (por exemplo, antirretroviral terapia e síndrome inflamatória da reconstituição imunológica); outros mecanismos de retroalimentação em nível superior (por exemplo, digoxina) e ciclos de respostas de retroalimentação em níveis múltiplos (por exemplo, acne fulminante associada à isotretinoína); dentre outros [29].

Assim como descrevemos no estudo sistemático do efeito rebote, os farmacologistas citam diversos exemplos de efeitos paradoxais e bidirecionais das drogas em distintos sistemas e classes farmacêuticas: imunomoduladores (glucocorticosteroides sistêmicos e antagonistas de TNF α), anticancerígenos (quimioterapia, radioterapia e arsênico), antiarrítmicos (procainamida e isoproterenol), anti-hipertensivos (metildopa, clonidina, guanabenz, moxonidina e tiazidas), vasodilatadores (nitratos), drogas para insuficiência cardíaca (betabloqueadores, inibidores da ECA, antagonistas de receptores da angiotensina II e hidralazina), drogas modificadoras de lipídios (fibratos e ezetimiba), inotrópicos e cronotrópicos (isoproterenol, epinefrina, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio), vasoconstritores (alcaloides do ergot e vasopressina), anestésicos (sevoflurano, cetamina e propofol), drogas antiepilépticas (benzodiazepinas, barbitúricos e hidantoína), drogas sedativo-hipnóticas (anticolinérgicos, anti-histamínicos, antiespasmódicos, barbitúricos, benzodiazepinas, brometos, hidrato de cloral, etanol e opioides), drogas psicotrópicas (antidepressivos e antipsicóticos), drogas do sistema nervoso periférico (inibidores da acetilcolinesterase e capsaicina), drogas antidiscinéticas (agentes dopaminérgicos), agentes ácido-base (lactato de sódio e bicarbonato), agentes do metabolismo ósseo (paratormônio e bifosfonatos), eletrólitos (salina hipertônica e hidróxido de magnésio), agentes glicêmicos (insulina e hipoglicemiantes), hormônios esteroides (dexametasona), agentes tireoidianos (iodo e lítio), antihiperuricêmicos (inibidores da xantina oxidase e urato oxidase), agentes gastrointestinais (opiáceos, colecistoquinina e ceruletida), agentes hematológicos (eritropoietina, antagonistas da vitamina K e antagonistas do receptor de difosfato de adenosina), broncodilatadores (broncodilatadores beta-adrenérgicos

de curta e longa-duração), agentes dermatológicos (antagonistas dos receptores de histamina, luz ultravioleta de onda longa de alta intensidade e 8-metoxipsoraleno), dentre outros [29].

Segundo Bond, uma possível hipótese para explicar o funcionamento da farmacologia paradoxal é a “diferença entre os efeitos agudos e crônicos das drogas” [24]. Reiterando que as respostas agudas e crônicas às drogas podem diferir substancialmente, sendo muitas vezes de naturezas opostas, ele propõe que “a exacerbação de uma doença pode fazer com que os mecanismos compensatórios e redundantes do organismo consigam uma resposta benéfica em longo prazo”. Esse processo é particularmente evidente nos eventos mediados por receptores: a exposição aguda de agonistas pode produzir ativação de receptores e aumento da sinalização, ao passo que a exposição crônica pode produzir dessensibilização de receptores e diminuição da sinalização. O mesmo fenômeno ocorre com os antagonistas de receptores.

De forma análoga ao método homeopático de tratamento, que utiliza doses mínimas (ultradiluídas) dos medicamentos com o intuito de evitar uma possível agravação inicial da doença após a aplicação da similitude terapêutica, os proponentes da farmacologia paradoxal sugerem, como regra geral, iniciar o tratamento com “doses muito pequenas, aumentando-as gradativamente ao longo das semanas” [24].

Exemplificando o uso terapêutico dessas reações paradoxais do organismo, descrevem condições clínicas que podem ser tratadas com essa proposta. A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é uma doença relacionada à deficiência da contractilidade cardíaca, na qual a utilização aguda de agonistas dos receptores beta-adrenérgicos, aumentando a contractilidade cardíaca, melhora a hemodinâmica e diminui os sintomas relacionados. Entretanto, seu uso crônico resulta em aumento da mortalidade. Por outro lado, enquanto o uso em curto prazo dos antagonistas beta-adrenérgicos (betabloqueadores: carvedilol, metoprolol e bisoprolol, dentre outros) diminuem a contratilidade e exacerbam a ICC causando o agravamento da doença, o uso em longo prazo resulta em aumento da contratilidade cardíaca e diminuição da mortalidade [24,28,29,30]. O mesmo é observado com os bloqueadores dos canais de cálcio [31].

De forma análoga, agonistas beta-adrenérgicos são os mais potentes broncodilatadores e desempenham um importante papel em todas as etapas do manejo da asma; no entanto, como mencionado no estudo do efeito rebote, seu uso crônico está associado a broncoespasmos paradoxais irreversíveis e fatais. Por outro lado, enquanto o uso em curto prazo de antagonistas beta-adrenérgicos produz broncoconstrição e agravamento da asma, o uso em longo prazo produz broncodilatação e incremento no manejo da asma [24,28,32,33].

Exemplos adicionais incluem o uso de metilfenidato (estimulante do sistema nervoso central) no tratamento do TDAH e o uso de agonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} (mediadores da hiperalgesia) para produzir analgesia [28]. De conhecimento antigo, o uso de diuréticos da classe das tiazidas proporciona benefício antidiurético paradoxal no tratamento do diabetes insipidus, reduzindo a poliúria e aumentando a osmolalidade da urina [34].

Trióxido de arsênio (As₂O₃), um importante agente carcinogênico empregado pela homeopatia há mais de dois séculos como medicamento adjuvante no tratamento de vários tipos de câncer, vem sendo sugerido pela farmacologia paradoxal, em vista de seus efeitos bifásicos, como promissor medicamento anticancerígeno [35,36,323-325], com eficácia clínica confirmada em leucemia promielocítica aguda [326-329], câncer de pulmão de células pequenas [330,331] e câncer de fígado [332,333]. Dentre outras aplicações [29].

NOVOS MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS: USO DOS FÁRMACOS MODERNOS SEGUNDO O PRINCÍPIO DA SIMILITUDE [37-46]

Reiterando que o princípio de cura homeopático tem como prerrogativa a utilização de medicamentos que causem manifestações patogenéticas (sinais, sintomas, alterações fisiológicas ou patológicas, etc.) semelhantes aos distúrbios que se deseja tratar, ele pode ser empregado com qualquer substância (natural ou sintética) e em qualquer dose (ponderal ou infinitesimal), desde que o princípio da similitude seja observado. Assim sendo, os fármacos modernos podem ser utilizados segundo as premissas homeopáticas desde que causem efeitos primários (efeitos terapêuticos, adversos ou colaterais) semelhantes à totalidade de manifestações características do indivíduo doente.

Nessa proposta, que vimos sistematizando desde 2003 [37-46], estamos sugerindo empregar o efeito rebote dos fármacos modernos no sentido curativo, administrando aos pacientes, em doses ultradiluídas (medicamento dinamizado), as drogas que causaram um conjunto de eventos adversos semelhantes nos ensaios clínicos farmacológicos fases I-IV, visando estimular uma reação homeostática do organismo contra seus próprios distúrbios.

Para tornar este projeto factível, foi elaborada uma *Matéria Médica Homeopática dos Fármacos Modernos* [39] sistematizando, segundo uma distribuição anátomo-funcional (sistemas ou aparelhos), todos os efeitos primários ou patogenéticos (efeitos terapêuticos, adversos e colaterais) de 1.250 fármacos modernos descritos em *The United States Pharmacopeia Dispensing Information (USPDI)* [334], em conformidade com a dinâmica utilizada nos capítulos das matérias médicas homeopáticas tradicionais [335].

Para facilitar a seleção do medicamento individualizado segundo a totalidade de manifestações semelhantes ao binômio doente-doença, premissa indispensável ao sucesso do tratamento homeopático, a segunda etapa do projeto envolveu a elaboração de um *Repertório Homeopático dos Fármacos Modernos* [39], onde os efeitos patogênicos e seus medicamentos correspondentes estão organizados numa mesma disposição anátomo-funcional, seguindo a disposição dos repertórios homeopáticos clássicos [336].

Intitulado *Novos Medicamentos Homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude* [39], esse projeto está descrito e sistematizado em três compêndios digitais (*Fundamentação Científica do Princípio da Similitude na Farmacologia Moderna*, *Matéria Médica Homeopática dos Fármacos Modernos* e *Repertório Homeopático dos Fármacos Modernos*) disponibilizados num site bilíngue de livre acesso (<http://www.newhomeopathicmedicines.com>), permitindo que a proposta seja conhecida e aplicada por todos os colegas interessados.

Exemplificando esse possível uso *off label* das inúmeras classes de fármacos modernos segundo o princípio da similitude terapêutica, dezenas de drogas que apresentam aumento da pressão arterial como efeito primário (adalimumabe, ciclosporina, dopamina e drogas anti-inflamatórias, dentre outras) poderiam ser utilizadas homeopaticamente para tratar hipertensão arterial, *desde que outros efeitos primários ou patogênicos da droga apresentem semelhança com o conjunto de sinais e sintomas do indivíduo enfermo*. Respeitando essa *individualização terapêutica*, fármacos que aumentam a glicemia (amprenavir, corticotropina, diazoxide e estrógenos, dentre outros) poderiam ser empregados homeopaticamente para tratar diabetes; drogas que causam inflamação da mucosa gástrica (abacavir, anti-inflamatórios, carbidopa e cimetazol, dentre outras) poderiam ser empregadas homeopaticamente para tratar gastrites e úlceras gástricas; medicamentos que causam imunossupressão (ciclosporinas, corticosteroides e imunossupressores, dentre outros) poderiam ser empregados para estimular o sistema imunológico de pacientes imunossuprimidos. Dentre outras inúmeras indicações [39-43,46].

Pondo em prática essa proposta, desenvolvemos recentemente um protocolo de pesquisa clínica sugerindo o emprego do estrogênio (17-beta estradiol) dinamizado no tratamento da dor pélvica crônica associada à endometriose, em vista do estrogênio causar hiperplasia ou proliferação endometrial como evento adverso [44]. Apresentando melhoras significativas perante o placebo, tanto nas dores quanto na depressão e na qualidade de vida [45], esse ensaio clínico está descrito ao final deste dossiê (“Estrogênio potencializado no tratamento homeopático da dor pélvica associada à endometriose: Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado”).

CONCLUSÕES

Descrevendo os efeitos indesejáveis do uso indiscriminado de medicamentos que atuavam segundo o princípio dos contrários, oposto ao princípio dos semelhantes, Hahnemann alertou para os riscos decorrentes da ação secundária (efeito rebote ou reação paradoxal) do organismo, causando “outro mal maior ou, muitas vezes, a incurabilidade, o perigo para a vida e a morte”, validando o princípio da similitude através do silogismo aristotélico ou *modus tollens*:

“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 da arte de curar*, § 60) [49]

Construindo uma ponte entre o princípio da similitude e a racionalidade científica moderna, centenas de estudos descritos na literatura médica descrevem a ocorrência de reações secundárias e opostas do organismo após ações primárias de fármacos de classes diversas, confirmando o postulado homeopático. Tal ação ou reação secundária do organismo, que se manifesta de forma automática e instintiva para manter a homeostase do sistema, é descrita pela farmacologia e fisiologia contemporâneas como efeito rebote das drogas ou reação paradoxal do organismo, respectivamente. De forma análoga, a ação primária das drogas citada por Hahnemann representa os efeitos terapêuticos, adversos e colaterais dos fármacos modernos.

Por definição, o efeito rebote apresenta intensidade e/ou frequência maior do que os correspondentes sintomas basais suprimidos pela ação primária do fármaco, característica que distingue o fenômeno rebote do reaparecimento natural dos sintomas crônicos após o término do tratamento. Apesar da suspensão ou descontinuação da droga (tempo de meia-vida biológica) ser um pré-requisito para a manifestação do efeito rebote, o fenômeno também pode ocorrer no curso do tratamento, em função do desenvolvimento de tolerância ou falência terapêutica.

Na terapêutica tradicional, um grande número de eventos iatrogênicos poderia ser evitado se os profissionais da saúde atentassem para a possível ocorrência do efeito rebote dos fármacos [21], minimizando o agravamento das condições clínicas com a diminuição lenta e gradual das doses. Embora não estejam descritos e incluídos convencionalmente nos eventos adversos das drogas, os “efeitos da descontinuação

das drogas fazem parte da farmacologia da droga” [55] e deveriam ser incorporados ao ensino da farmacologia moderna.

Por outro lado, empregando o efeito rebote das drogas convencionais no sentido curativo poderemos ampliar o espectro da similitude terapêutica com centenas de ‘novos medicamentos homeopáticos’, abrangendo sinais e sintomas ausentes nas experimentações patogenéticas homeopáticas clássicas e permitindo a aplicação do tratamento homeopático para uma infinidade de distúrbios, doenças e síndromes modernas.

Assim como têm sido sugerido pelos propagadores da terapêutica homeopática há mais de dois séculos [38,43], expoentes da farmacologia paradoxal [28] têm incentivado os pesquisadores a examinarem o fenômeno paradoxal (efeito rebote ou princípio da similitude) sem preconceitos e a desafiarem o dogma dos paradigmas atuais de tratamento com novas abordagens terapêuticas, apesar da dificuldade na aceitação de novas ideias pelos nossos pares.

REFERÊNCIAS

- Dudgeon RE. Lectures on the theory and practice of homoeopathy. New Delhi: B Jain Publishers, 2002 [Reprint edition]. Lecture I.
- Correa AD, Siqueira-Batista R, Quintas ELM. Similia Similibus Curentur: notação histórica da medicina homeopática. Rev Assoc Med Bras. 1997; 43(4):100-8.
- Teixeira MZ. O princípio homeopático de cura ao longo da história da medicina. Rev Homeop. 2007; 70(1-4):51-78.
- Lakatos I. Falsificação e metodologia dos programas de investigação científica. Lisboa: Edições 70; 1999.
- Teixeira MZ. Scientific evidence of the homeopathic epistemological model. Int J High Dilution Res. 2011; 10(34):46-64.
- Teixeira MZ. Evidências científicas da episteme homeopática. Rev Homeop. 2011; 74(1/2):33-56.
- Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Petrus; 1998. Disponível em: http://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=3.
- Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. Br Homeopath J. 1999; 88(3):112-20.
- Teixeira MZ. O princípio da similitude na moderna farmacologia. Rev Homeop. 1999; 64(1-4):45-58.
- Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. Homeopathy. 2006; 95(4):229-36.
- Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. Homeopathy. 2007; 96(1):67-8.
- Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. Homeopathy. 2007; 96(2):135-7.
- Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? Homeopathy. 2009; 98(1):114-21.
- Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. Homeopathy. 2010; 99(4):255-62.
- Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. Homeopathy. 2011; 100(3):148-56.
- 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.
- Teixeira MZ. El efecto rebote de las drogas: un riesgo fatal para el tratamiento convencional y una base farmacológica para el tratamiento homeopático. Homeopatía Méx. 2012; 81(681):13-40.
- Teixeira MZ. Antiresorptive drugs (bisphosphonates), atypical fractures and rebound effect: new evidence of similitude. Homeopathy. 2012; 101(4):231-42.
- Teixeira MZ. Immunomodulatory drugs (natalizumab), worsening of multiple sclerosis, rebound effect and similitude. Homeopathy. 2013; 102(3): 215-24.
- Teixeira MZ. *Similia similibus curentur*: o princípio de cura homeopático fundamentado na farmacologia moderna. Rev Med (São Paulo). 2013; 92(3):183-203.
- Teixeira MZ. Efeito rebote dos fármacos modernos: evento adverso grave desconhecido pelos profissionais da saúde. Rev Assoc Med Bras. 2013; 59(6):629-38.
- Teixeira MZ. Similitude and rebound effect of drugs: scientific evidence and therapeutic application. Homeopathic Links. 2014; 27(2):105-7.
- Teixeira MZ. Biological therapies (immunomodulatory drugs), worsening of psoriasis and rebound effect: new evidence of similitude. Homeopathy. 2016; 105(4):344-55.
- Bond RA. Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? Trends Pharmacol Sci. 2001; 22(6):273-6.
- 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):1050-9.
- Page C. Paradoxical pharmacology: turning our pharmacological models upside down. Trends Pharmacol Sci. 2011; 32(4):197-200.
- Davies CJ, Davies DM. Paradoxical reactions to commonly used drugs. Adverse Drug React Bull. 2011; 211:807-10.
- Bond RA, Giles H. For the love of paradox: from neurobiology to pharmacology. Behav Pharmacol. 2011; 22(5-6):385-9.
- Smith SW, Hauben M, Aronson JK. Paradoxical and bidirectional drug effects. Drug Saf. 2012; 35(3):173-89.
- Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation. 2000; 101(5):558-69.
- de Vries RJ, van Veldhuisen DJ, Dunselman PH. Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines. Am Heart J. 2000; 139(2 Pt 1):185-94.
- Bond RA, Spina D, Parra S, Page CP. Getting to the heart of asthma: can “beta blockers” be useful to treat asthma? Pharmacol Ther. 2007; 115(3):360-74.
- Dickey BF, Walker JK, Hanania NA, Bond RA. beta-Adrenoceptor inverse agonists in asthma. Curr Opin Pharmacol. 2010; 10(3):254-9.
- Loffing J. Paradoxical antidiuretic effect of thiazides in diabetes insipidus: another piece in the puzzle. Am Soc Nephrol. 2004; 15(11):2948-50.
- Cui X, Kobayashi Y, Akashi M, Okayasu R. Metabolism and the paradoxical effects of arsenic: carcinogenesis and anticancer. Curr Med Chem. 2008; 15(22):2293-4.
- Platanias LC. Biological responses to arsenic compounds. J Biol Chem. 2009; 284(28):18583-7.
- Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. Med Hypotheses. 2003; 60(2):276-83.
- Teixeira MZ. ‘Paradoxical strategy for treating chronic diseases’: a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. Homeopathy. 2005; 94(4):265-6.
- Teixeira MZ. Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira. 3v. 2010. Disponível em: <http://www.newhomeopathicmedicines.com>.
- Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. Homeopathy. 2011; 100(4):244-52.
- Teixeira MZ. Homeopathic use of modern drugs: therapeutic application of the organism paradoxical reaction or rebound effect. Int J High Dilution Res. 2011; 10(37):338-52.
- 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):270-8.
- Teixeira MZ. ‘Paradoxical pharmacology’: therapeutic strategy used by the ‘homeopathic pharmacology’ for more than two centuries. Int J High Dilution Res. 2014; 13(48):207-26.
- Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. Homeopathy. 2016; 105(3):240-9.
- Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 211:48-55.
- Teixeira MZ. Therapeutic use of the rebound effect of modern drugs: “New homeopathic medicines”. Rev Assoc Med Bras. 2017; 63(2):100-8.
- Hahnemann S. Exemplos de curas homeopáticas verificadas involuntariamente por médicos da escola antiga. In: Exposição da doutrina homeopática ou Organon da arte de curar. Traduzido da 6ª edição

- alemã. São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos Benoit Mure; 1984, p. LXXI.
48. Hahnemann S. Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar o poder curativo das drogas. Rev Homeop. 1994; 59(3-4):32-65.
49. Hahnemann S. Organon da arte de curar. 2a ed. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann; 1995.
50. Dantas F, Fisher P, Walach H, et al. A systematic review of the quality of homeopathic pathogenetic trials published from 1945 to 1995. Homeopathy. 2007; 96(1):4-16.
51. Teixeira MZ. Protocolo de experimentação patogenética homeopática em humanos. Rev Med (São Paulo). 2013; 92(4):242-63.
52. Webster's New World Medical Dictionary. 3rd Edition. John Wiley Consumer; 2008.
53. Hodding GC, Jann M, Ackerman IP. Drug withdrawal syndromes - A literature review. West J Med. 1980; 133:383-91.
54. Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. Am Fam Physician. 1997; 56(2):455-62.
55. Reidenberg MM. Drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. J Pharmacol Exp Ther. 2011; 339(2):324-8.
56. 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):367-73.
57. 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.
58. 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):3034-9.
59. Schulman SP, Goldschmidt-Clermont PJ, Topol EJ, et al. Effects of integrin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina: a randomized multicenter trial. Circulation. 1996; 94(9):2083-9.
60. Aguejof O, Belougne-Malfati E, Dourempeuch F, Belon P, Dourempeuch C. Tromboembolic complications several days after a single-dose administration of aspirin. Thromb Res. 1998; 89(3):123-7.
61. 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.
62. Cundiff DK. Clinical evidence for rebound hypercoagulability after discontinuing oral anticoagulants for venous thromboembolism. Medscape J Med. 2008; 10(11):258.
63. 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):178-86.
64. 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; 45:456-9.
65. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogouslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. Arch Neurol. 2005; 62(8):1217-20.
66. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, 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.
67. 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.
68. 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):740-6.
69. 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):811-9.
70. Patel PA, Fleisher LA. Aspirin, clopidogrel, and the surgeon. Adv Surg. 2014; 48:211-22.
71. Tang RS, Chan FK. Prevention of gastrointestinal events in patients on antithrombotic therapy in the peri-endoscopy period: review of new evidence and recommendations from recent guidelines. Dig Endosc. 2015; 27(5):562-71.
72. Ford I. Coming safely to a stop: a review of platelet activity after cessation of antiplatelet drugs. Ther Adv Drug Saf. 2015; 6(4):141-50.
73. Ong W, Shen T, Tan WB, Lomanto D. Is preoperative withdrawal of aspirin necessary in patients undergoing elective inguinal hernia repair? Surg Endosc. 2016; 30(12):5542-9.
74. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. Neurology. 2004; 62(7):1187-9.
75. Kim YD, Lee JH, Jung YH, et al. Effect of warfarin withdrawal on thrombolytic treatment in patients with ischaemic stroke. Eur J Neurol. 2011; 18(9):1165-70.
76. Sambu N, Warner T, Curzen N. Clopidogrel withdrawal: is there a "rebound" phenomenon? Thromb Haemost. 2011; 105(2):211-20.
77. Diehl O, Halscheid C, Olivier C, Helbing T, Bode C, Moser M. Discontinuation of long term clopidogrel therapy induces platelet rebound hyperaggregability between 2 and 6 weeks post cessation. Clin Res Cardiol. 2011; 100(2):765-71.
78. Alcock RF, Reddel CJ, Pennings GJ, Hillis GS, Curnow JL, Brieger DB. The rebound phenomenon after aspirin cessation: the biochemical evidence. Int J Cardiol. 2014; 174(2):376-8.
79. Gionis MN, Ioannou CV, Kontopodis N, Balalis K, Elalamy I, Gerotziafas GT. Heparin resistance and coagulation activation rebound effect after anticoagulant withdrawal: beneficiary effect of adjuvant antiplatelet therapy. Int Angiol. 2016; 35(2):170-7.
80. 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.
81. 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.
82. Barthélémy O, Limbourg T, Collet JP, et al. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on cardiovascular outcomes in patients with stable atherosclerosis or multiple risk factors. Int J Cardiol. 2013; 163(3):266-71.
83. 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):339-43.
84. 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):1520-8.
85. Clark DW, Layton D, Shakir SA. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events?: Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. Drug Saf. 2004; 27(7):427-56.
86. 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):475-81.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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):10713.
91. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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 atherosclerosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2006; 332(7553):1302-8.
97. Layton D, Souverein PC, Heerdink ER, Shakir SA, Egberts AC. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse

- effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf*. 2008; 31(2):143-58.
98. Rومية CL, Choma NN, Kaltenbach L, Mitchel EF Jr, Arbogast PG, Griffin MR. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18(11):1053-63.
99. 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):204-12.
100. 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.
101. Lordkipanidzé M, Harrison P. Beware of being caught on the rebound. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(1):21-3.
102. Michèle B, Nandini D, Benjamin R, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017; 357:j1909.
103. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet*. 1988; 1(8585):554-8.
104. Svedmyr N. The current place of beta 2-agonists in the management of asthma. *Lung*. 1990; 168 Suppl:105-10.
105. Beach R, Young CL, Harkawat R, et al. Effect on airway responsiveness of six weeks treatment with salmeterol. *Pulm Pharmacol*. 1993; 6(2):155-7.
106. 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):465-70.
107. 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):767-71.
108. 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):155-62.
109. 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>.
110. Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *Lancet*. 2005; 366(9493):1261-1262; discussion 1262.
111. 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.
112. 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):904-12.
113. Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet*. 1990; 336(8728):1391-6.
114. Lipworth BJ. Risks versus benefits of inhaled beta 2-agonists in the management of asthma. *Drug Saf*. 1992; 7(1):54-70.
115. 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):1602-9.
116. 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):802-13.
117. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(5 Pt 3):S146-53.
118. 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):240-5.
119. 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):279-88.
120. 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):214-22.
121. 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.
122. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 4:CD006923.
123. Williams D. Long-acting β_2 agonists for asthma: a clinical paradox. *Consult Pharm*. 2010; 25(11):7569.
124. Beasley R, Perrin K, Weatherall M, Wijesinghe M. Call for withdrawal of LABA single-therapy inhaler in asthma. *Lancet*. 2010; 376(9743):750-1.
125. Mysore S, Ruffin RE. Long-acting β -agonists in asthma management: what is the current status? *Drugs*. 2011; 71(16):2091-7.
126. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs*. 2007; 67(12):1657-63.
127. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 (Suppl. 7):5-10.
128. Tamam L, Ozpoyraz N. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review. *Adv Ther*. 2002; 19(1):17-26.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Baldwin D, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10(1):73-84.
137. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. 1996; 16(5):356-62.
138. 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.
139. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs: part 2: antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010; 48(7):9-12.
140. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(3):332-9.
141. March J, Silva S, Petrycki S, et al. 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):807-20.
142. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD, Hwang S, Mintz J. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 110(6):452-8.
143. Möller HJ. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 256(8):476-96.
144. 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):330-2.
145. Dudley M, Hadzi-Pavlovic D, Andrews D, Perich T. New-generation antidepressants, suicide and depressed adolescents: how should clinicians respond to changing evidence? *Aust N Z J Psychiatry*. 2008; 42(6):456-66.
146. Gury C, Cousin F. Pharmacokinetics of ISRS antidepressants: half-life and clinical applicability. *Encephale*. 1999; 25(5):470-6.
147. Sánchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol*. 1999; 19(4):467-89.

148. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther.* 2000; 85(1):11-28.
149. 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):1683-96.
150. Stone M, Laughren T, Jones ML, 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.
151. Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiana C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry.* 2010; 167:934-41.
152. 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):1503-14.
153. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11:CD004851.
154. Read J, Cartwright C, Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Res.* 2014; 216(1):67-73.
155. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr.* 2016; 39(3):76-83.
156. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(5):467-78.
157. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, Hausenloy DJ. Statins and cardioprotection - more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther.* 2009; 122(1):30-43.
158. Bettowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wisniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf.* 2009; 4(3):209-28.
159. Endres M, Laufs U. Discontinuation of statin treatment in stroke patients. *Stroke.* 2006; 37(10):2640-3.
160. 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.
161. Williams TM, Harken AH. Statins for surgical patients. *Ann Surg.* 2008; 247(1):30-7.
162. 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 1:126-33.
163. Heesch 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Cubeddu LX, Seamon MJ. Statin withdrawal: clinical implications and molecular mechanisms. *Pharmacotherapy.* 2006; 26(9):1288-96.
168. Risselada R, Straatman H, van Kooten F, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009; 40(8):2887-92.
169. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology.* 2007; 69(9):904-10.
170. 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.
171. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke.* 2007; 38(10):2652-7.
172. 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):1518-23.
173. 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):147-54.
174. Daskalopoulou SS. When statin therapy stops: implications for the patient. *Curr Opin Cardiol.* 2009; 24(5):454-60.
175. Pineda A, Cubeddu LX. Statin rebound or withdrawal syndrome: does it exist? *Curr Atheroscler Rep.* 2011; 13(1):23-30.
176. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol.* 2011; 68(5):573-9.
177. Fallouh N, Chopra V. Statin withdrawal after major noncardiac surgery: Risks, consequences, and preventative strategies. *J Hosp Med.* 2012; 7(7):573-9.
178. Tong LS, Hu HT, Zhang S, Yan SQ, Lou M. Statin withdrawal beyond acute phase affected outcome of thrombolytic stroke patients: an observational retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(17):e779.
179. Kim MC, Cho JY, Jeong HC, et al. Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2015; 115(1):1-7.
180. FDA 2000. Ome-Mg Briefing Document 20-Oct-00. Rebound of gastric acid secretion. Disponivel em: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a_11.pdf.
181. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, Kleiveland PM, Sandvik AK. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45(4):389-94.
182. 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):546-52.
183. Monés J, Carrio I, Sainz S, et al. Gastric emptying of two radiolabelled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. *Eur J Nucl Med.* 1995; 22(10):1123-8.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. Fullerton 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.
188. Fullerton 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. Håkanson R, Chen D, Tieleman Y, et al. ECL cells: biology and pathobiology. *Digestion.* 1994; 55 Suppl 3:38-45.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. Gillen D, Wirz AA, McColl KE. *Helicobacter pylori* eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment. *Gastroenterology.* 2004; 126(4):980-8.
197. Fossmark R, Johnsen G, Johanness E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(2):149-54.
198. Yang YX, Hennessy S, Probert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2007; 133(3):748-54.
199. 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.

200. 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.
201. Loffeld RJ, van der Putten AB. Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *Digestion*. 2003; 68(2-3):141-4.
202. 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.
203. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26(6):624-31.
204. 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.
205. Hung PD, Schubert ML, Mihas AA. Zollinger-Ellison Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003; 6(2):163-70.
206. 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.
207. Hodgson N, Koniaris LG, Livingstone AS, Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc*. 2005; 19(12):1610-2.
208. Waldum HL, Gustafsson B, Fossmark R, Qvigstad G. Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci*. 2005; 50 Suppl 1:S39-44.
209. 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.
210. Fossmark R, Waldum H. Rebound acid hypersecretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(8):999-1000.
211. 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.
212. 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):80-7.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(11):3118-22.
218. 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.
219. 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.
220. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008; 336(7634):2-3.
221. 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.
222. Danish Medicines Agency. Medicinal product statistics in Denmark 2007. Copenhagen: Danish Medicines Agency. 2008.
223. 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.
224. Hollingworth S, Duncan EL, Martin JH. Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19(10):1019-24.
225. Ramser KL, Sprabery LR, Hamann GL, George CM, Will A. Results of an intervention in an academic Internal Medicine Clinic to continue, step-down, or discontinue proton pump inhibitor therapy related to a tennessee medicaid formulary change. *J Manag Care Pharm*. 2009; 15(4):344-50.
226. 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.
227. 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.
228. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther*. 2000; 25(5):333-40.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. Ksiadzyna D, Szlag A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(4):289-98.
234. McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology*. 2009; 137(1):20-2.
235. 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):451-2.
236. Waldum HL, Hauso Ø, Fossmark R. The regulation of gastric acid secretion - clinical perspectives. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014; 210(2):239-56.
237. Boyce M, van den Berg F, Mitchell T, Darwin K, Warrington S. Randomised trial of the effect of a gastrin/CCK2 receptor antagonist on esomeprazole-induced hypergastrinaemia: evidence against rebound hyperacidity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; 73(2):129-39.
238. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis - where do we go from here? *N Engl J Med*. 2012; 366(22):2048-51.
239. 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):733-59.
240. 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):2267-94.
241. Schneider JP. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk. *Geriatrics*. 2009; 64(1):18-23.
242. 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):567-71.
243. Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2010; 8(1):34-9.
244. 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):169-80.
245. 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):963-74.
246. 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):1095-102.
247. Black DM, Kelly MP, Genant HK, 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):1761-71.
248. 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):783-9.
249. 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):5258-65.

250. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011; 364(18):1728-37.
251. 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):1736-40.
252. 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):1106-12.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. 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):553-60.
258. 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):371-6.
259. 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.
260. 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.
261. 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):972-80.
262. 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):242-51.
263. Koh A, Guerado E, Giannoudis PV. Atypical femoral fractures related to bisphosphonate treatment: issues and controversies related to their surgical management. *Bone Joint J*. 2017; 99-B(3):295-302.
264. Kharwadkar N, Mayne B, Lawrence JE, Khanduja V. Bisphosphonates and atypical subtrochanteric fractures of the femur. *Bone Joint Res*. 2017; 6(3):144-53.
265. Phillips HK, Harrison SJ, Akrawi H, Sidhom SA. Retrospective review of patients with atypical bisphosphonate related proximal femoral fractures. *Injury*. 2017; 48(6):1159-64.
266. Schweser KM, Crist BD. Osteoporosis: a discussion on the past 5 years. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017; 10(2):265-74.
267. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, Barkhof F, Uitdehaag BM, Polman CH. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesion activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology*. 2008; 70(13 Pt 2):1150-1.
268. 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.
269. Killestein J, Vennegoor A, Strijbis EM, et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol*. 2010; 68(3):392-5.
270. 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):438-46.
271. West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol*. 2010; 68(3):395-9.
272. 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):186-91.
273. 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.
274. 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):783-7.
275. 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):35-9.
276. Tridente G. Systemic adverse events with biomedicines. *Int Trends Immun*. 2014; 2(3):93-110.
277. 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):604-17.
278. 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):235-45.
279. Havla JB, Pellkofer HL, Meinel I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kumpfel T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol*. 2012; 69(2):262-4.
280. Seror R, Richez C, Sordet C, et al. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- α therapy: a French national survey. *Rheumatology*. 2013; 52(5):868-74.
281. Vidal-Jordana A, Tintoré M, Tur C, et al. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: Predictive factors. *Mult Scler*. 2015; 21(6):780-5.
282. Berger B, Baumgartner A, Rauer S, et al. Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation. *J Neuroimmunol*. 2015; 282:118-22.
283. Laroche C, Metz I, Lécuyer MA, et al. Immunological and pathological characterization of fatal rebound MS activity following natalizumab withdrawal. *Mult Scler*. 2017; 23(1):72-81.
284. Iaffaldano P, Viterbo RG, Trojano M. Natalizumab discontinuation is associated with a rebound of cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2016; 263(8):1620-5.
285. Gündüz T, Kürtüncü M, Eraksoy M. Severe rebound after withdrawal of fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 11:1-3.
286. González-Suarez I, Rodríguez de Antonio L, Orviz A, et al. Catastrophic outcome of patients with a rebound after natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav*. 2017; 7(4):e00671.
287. Gordon KB, Feldman SR, Koo JY, Menter A, Rolstad T, Krueger G. Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments. *Arch Dermatol*. 2005; 141(1): 82-4.
288. Schön MP. Efalizumab in the treatment of psoriasis: mode of action, clinical indications, efficacy, and safety. *Clin Dermatol*. 2008; 26(5):509-14.
289. Bremmer M, Deng A, Gaspari AA. A mechanism-based classification of dermatologic reactions to biologic agents used in the treatment of cutaneous disease: Part 2. Dermatitis. 2009; 20(5):243-56.
290. Kamaria M, Liao W, Koo JY. How long does the benefit of biologics last? An update on time to relapse and potential for rebound of biologic agents for psoriasis. *Psoriasis Forum*. 2010; 16(2):36-42.
291. Genentech, Inc. Biologic License Application. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting: Raptiva (Efalizumab). Sep 9, 2003. Disponible em: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3983B1_01_Genentech-Raptiva.pdf.
292. Pariser DM, Gordon KB, Papp KA, et al. Clinical efficacy of efalizumab in patients with chronic plaque psoriasis: results from three randomized placebo-controlled phase III trials. Part 1. *J Cutan Med Surg*. 2005; 9:303-12.
293. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, et al. CLEAR Multinational Study Group. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006; 155:170-81.
294. Sterry W, Stingl G, Langley RG, et al. CLEAR Multinational Study Group. Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from extended treatment in an international, phase III, placebo-controlled trial. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006; 4:947-56.
295. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, et al. Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52:425-33.
296. Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I, Kwon P, Compton PG, Leonardi CL. Efalizumab Study Group. Long-term continuous efalizumab

- therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(4 suppl 1):S154-63.
297. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(4 Suppl 1):S171-81.
298. Sánchez-Regaña M, Dilmé E, Puig L, et al. [Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: results of a survey of the Spanish Psoriasis Group]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(2):156-63.
299. Selenko-Gebauer N, Karlhoer F, Stingl G. Efalizumab in routine use: a clinical experience. *Br J Dermatol.* 2007; 156(Suppl 2):1-6.
300. Menter A, Hamilton TK, Toth DP, et al. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, phase IIIb study. *Int J Dermatol.* 2007; 46:637-48.
301. Tsai TF, Liu MT, Liao YH, Licu D. Clinical effectiveness and safety experience with efalizumab in the treatment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Taiwan: results of an open-label, single-arm pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22:345-52.
302. Puig L, Roé E, García-Navarro X, Corella F, Alomar A. Efalizumab treatment of psoriasis vulgaris: a cohort study in outpatient clinical practice. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34(4):469-75.
303. Lotti T, Chimenti S, Katsambas A, et al. Efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis resistant to previous anti-psoriatic treatment: results of a multicentre, open-label, Phase IIIb/IV trial. *Arch Drug Info.* 2010; 3:9-18.
304. Morell L, Carrascosa JM, Ferrándiz C, et al. Grupo Español de Psoriasis. [Clinical characteristics and disease course in patients treated with efalizumab following suspension of marketing authorization by the European medicines agency: a multicenter observational study]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102(5):354-64.
305. Maskatia ZK, Koo J. Rebound of psoriasis after efalizumab discontinuation, despite being on high-dose. *J Drugs Dermatol.* 2007; 6(9):941-4.
306. Antoniou C, Dessinioti C, Vergou T, et al. Sequential treatment with biologics: switching from efalizumab to etanercept in 35 patients with high-need psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(12):1413-20.
307. Talamonti M, Teoli M, Botti E, Spallone G, Chimenti S, Costanzo A. Patients with moderate to severe plaque psoriasis: one year after the European Medicines Agency recommendation of efalizumab suspension. *Dermatology.* 2011; 222(3):250-5.
308. Baniandrés O, Pulido A, Silvente C, Suárez R, Lázaro P. [Clinical outcomes in patients with psoriasis following discontinuation of efalizumab due to suspension of marketing authorization]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(5): 421-7.
309. Pugashetti R, Koo J. Efalizumab discontinuation: a practical strategy. *J Dermatolog Treat.* 2009; 20(3):132-6.
310. Kothary N, Diak IL, Brinker A, Bezabeh S, Avigan M, Dal Pan G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(3):546-51.
311. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology.* 2011; 77(11): 1061-7.
312. Talamonti M, Spallone G, Di Stefani A, Costanzo A, Chimenti S. Efalizumab. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10(2):239-51.
313. Cafardi JA, Cantrell W, Wang W, Elmetts CA, Elewski BE. The safety and efficacy of high-dose alefacept compared with a loading dose of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Skinmed.* 2008; 7:67-72.
314. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One.* 2012; 7(4):e33486.
315. Zaragoza V, Pérez A, Sánchez JL, Oliver V, Martínez L, Alegre V. [Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of psoriasis]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(1):47-53.
316. Puig Sanz L, Sáez E, Lozano MJ, et al. [Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. Working Group of the Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100(2):103-12.
317. Lecluse LLA, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol.* 2008; 159:527-36.
318. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009; 20:100-8.
319. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 40:233-40.
320. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF α therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis.* 2013; 7(7):517-24.
321. Navarro R, Daudén E. Clinical management of paradoxical psoriasisiform reactions during TNF α therapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(8):752-61.
322. Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF α agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014; 10(1):159-69.
323. Rehman K, Naranmandura H. Double-edged effects of arsenic compounds: anticancer and carcinogenic effects. *Curr Drug Metab.* 2013; 14(10):1029-41.
324. Khairul I, Wang QQ, Jiang YH, Wang C, Naranmandura H. Metabolism, toxicity and anticancer activities of arsenic compounds. *Oncotarget.* 2017; 8(14):23905-26.
325. Anam A, Scarlet Xiaoyan W, Lucy G, Celia B, Xuesong W. Recent advances in arsenic trioxide encapsulated nanoparticles as drug delivery agents to solid cancers. *J Biomed Res.* 2017 Jan 19. doi: 10.7555/JBR.31.20160059. [Epub ahead of print]
326. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009; 113(9):1875-91.
327. Chen L, Wang J, Hu X, Xu X. Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia. *Hematology.* 2014; 19(4):202-7.
328. McCulloch D, Brown C, Iland H. Retinoic acid and arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia: current perspectives. *Oncol Targets Ther.* 2017; 10:1585-601.
329. Kayser S, Krzykalla J, Elliott MA, et al. Characteristics and outcome of patients with therapy-related acute promyelocytic leukemia front-line treated with or without arsenic trioxide. *Leukemia.* 2017 Apr 18. doi: 10.1038/leu.2017.92. [Epub ahead of print]
330. Suzuli T, Ishibashi K, Yumoto A, Nishio K, Ogasawara Y. Utilization of arsenic trioxide as a treatment of cisplatin-resistant non-small cell lung cancer PC-0/CDDP and PC-14/CDDP cells. *Oncol Lett.* 2015; 10(2):805-9.
331. Owonikoko TK, Zhang G, Kim HS, et al. Patient-derived xenografts faithfully replicated clinical outcome in a phase II co-clinical trial of arsenic trioxide in relapsed small cell lung cancer. *J Transl Med.* 2016; 14(1):11.
332. Wang L, Wang R, Fan L, et al. Arsenic trioxide is an immune adjuvant in liver cancer treatment. *Mol Immunol.* 2017; 81:118-26.
333. Lv XH, Wang CH, Xie Y. Arsenic trioxide combined with transarterial chemoembolization for primary liver cancer: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar 15. doi: 10.1111/jgh.13789. [Epub ahead of print]
334. The United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia Dispensing Information.* 24^a ed. Easton: Mack Printing Co; 2004.
335. Kent JT. *Lectures on homeopathic materia medica.* New Delhi: B. Jain Publishers; 2011.
336. Kent JT. *Repertory of the homeopathic materia medica.* New Delhi: B. Jain Publishers; 2008.

RESUMO

Introdução: O modelo homeopático de tratamento utiliza o 'princípio dos semelhantes' como método terapêutico, administrando medicamentos que causam determinados sintomas em indivíduos saudáveis 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.

ABSTRACT

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.