



Revista da ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

www.ramb.org.br



Artigo de revisão

Efeito rebote dos fármacos modernos: evento adverso grave desconhecido pelos profissionais da saúde[☆]

Marcus Zulian Teixeira

Disciplina Fundamentos da Homeopatia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 26 de setembro de 2012

Aceito em 21 de maio de 2013

On-line em 7 de novembro de 2013

Palavras-chave:

Farmacologia

Efeitos fisiológicos de drogas

Efeito rebote

Efeitos adversos

Lei dos semelhantes

Homeopatia

R E S U M O

Objetivo: Apoiado no aforismo hipocrático *primum non nocere*, o princípio bioético da não maleficência roga que o ato médico cause o menor dano ou agravo à saúde do paciente, incumbindo ao médico avaliar os riscos de determinada terapêutica por meio do conhecimento dos possíveis eventos adversos das drogas. Dentre esses, o efeito rebote representa um efeito colateral comum a inúmeras classes de fármacos modernos, podendo causar transtornos graves e fatais nos pacientes. Esta revisão tem o objetivo de esclarecer os profissionais da saúde sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos do fenômeno rebote.

Métodos: Uma revisão qualitativa, exploratória e bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed utilizando os unitermos 'rebound', 'withdrawal', 'paradoxical', 'acetylsalicylic acid', 'anti-inflammatory', 'bronchodilator', 'antidepressant', 'statin', 'proton pump inhibitor' and 'bisphosphonate'.

Resultados: O efeito rebote ocorre após a descontinuação de inúmeras classes de fármacos com ação contrária aos distúrbios da doença, exacerbando-os a níveis superiores aos anteriores do tratamento. Independente da doença, da droga e da duração do tratamento, o fenômeno se manifesta numa pequena proporção de indivíduos suscetíveis. No entanto, pode causar eventos adversos graves e fatais, devendo ser considerado um problema de saúde pública em vista do enorme consumo de fármacos pela população.

Conclusão: Reunindo um corpo de evidências crescente e inquestionável, o médico precisa ter conhecimento das consequências do efeito rebote e de como minimizá-lo, aumentando a segurança no manejo das drogas modernas. Por outro lado, este efeito rebote pode ser utilizado de forma curativa, ampliando o espectro da terapêutica moderna.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Rebound effect of modern drugs: Serious adverse event unknown by health professionals

A B S T R A C T

Objective: Supported in the Hippocratic aphorism *primum non nocere*, the bioethical principle of non-maleficence pray that the medical act cause the least damage or injury to the health

Keywords:

Pharmacology

[☆] Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: mzulian@usp.br (M.Z. Teixeira)

0104-4230/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.003>

Physiological effects of drugs
Rebound effect
Adverse effects
Law of Similars
Homeopathy

of the patient, leaving it to the doctor to assess the risks of a particular therapy through knowledge of possible adverse events of drugs. Among these, the rebound effect represents a common side effect to numerous classes of modern drugs, may cause serious and fatal disorders in patients. This review aims to clarify the health professionals on clinical and epidemiological aspects of rebound phenomenon.

Methods: A qualitative, exploratory and bibliographic review was held in the PubMed database using the keywords 'rebound', 'withdrawal', 'paradoxical', 'acetylsalicylic acid', 'anti-inflammatory', 'bronchodilator', 'antidepressant', 'statin', 'proton pump inhibitor' and 'bisphosphonate'.

Results: The rebound effect occurs after discontinuation of numerous classes of drugs that act contrary to the disease disorders, exacerbating them at levels above those prior to treatment. Regardless of the disease, the drug and duration of treatment, the phenomenon manifests itself in a small proportion of susceptible individuals. However, it may cause serious and fatal adverse events should be considered a public health problem in view of the enormous consumption of drugs by population.

Conclusion: Bringing together a growing and unquestionable body of evidence, the physician needs to have knowledge of the consequences of the rebound effect and how to minimize it, increasing safety in the management of modern drugs. On the other hand, this rebound can be used in a curative way, broadening the spectrum of the modern therapeutics.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Segundo o Webster's New World Medical Dictionary,¹ o termo "rebote" é definido como a "reversão da resposta após a retirada de um estímulo", enquanto "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". Também conhecido como "reação paradoxal" do organismo, uma das ironias deste fenômeno é que faz os pacientes experimentarem, em intensidade e/ou frequência maiores, os mesmos efeitos que esperavam fazer desaparecer usando medicamentos com ação oposta ou contrária (enantiopática) às manifestações sintomáticas ou fisiológicas das doenças.

Evento adverso (EA) ou reação adversa (RA) de um medicamento é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS)² como "uma resposta a um medicamento que é nociva e não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, diagnóstico ou terapêutica das doenças, ou para a modificação de funções fisiológicas". Apesar de o efeito rebote ser um EA que pode ter consequências graves e fatais, ele é pouco divulgado e discutido perante os profissionais da saúde, privando-os de um conhecimento fundamental ao manejo seguro dos fármacos modernos.

Em termos gerais, o efeito rebote (reação paradoxal) é o resultado das tentativas automáticas do organismo para retornar ao estado basal (homeostase), alterado pelos efeitos primários das drogas. Como uma capacidade dos seres vivos em manter a constância do meio interno através de auto-ajustes nos processos fisiológicos, tais mecanismos homeostáticos estão presentes em todos os níveis da organização biológica, desde os simples mecanismos celulares até as complexas funções psíquicas.

Embora seu mecanismo ainda não esteja completamente elucidado, a principal hipótese para explicar o fenômeno rebote é que ele pode ser causado pela alteração na regulação ou na capacidade de resposta dos receptores fisiológicos envolvidos no mecanismo de ação da droga. De acordo às evidências experimentais, o efeito rebote ocorre em intervalos variáveis após a descontinuação parcial (alteração das doses, hipersensibilidade dos receptores, início do tratamento, tolerância etc.) ou completa da droga, apresentando intensidade maior do que os sintomas originalmente suprimidos pela droga e duração de ação variável.

Nas últimas décadas, vimos estudando sistematicamente o efeito rebote das drogas com o intuito de fundamentar o princípio da similitude terapêutica (homeopatia) perante a farmacologia moderna.³⁻¹² Esta revisão atualizada sobre o efeito rebote tem o intuito de alertar os profissionais da saúde sobre os mecanismos, as consequências, a incidência, a magnitude e a forma de evitar esse evento adverso pouco conhecido que pode produzir graves consequências aos usuários de medicamentos de diversas classes, ampliando a segurança no manejo dos fármacos modernos.

Métodos

Visando ampliar as evidências e a compreensão do fenômeno rebote perante a farmacologia clínica e experimental, uma revisão qualitativa, exploratória e bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed (2002-2012) utilizando os unitermos 'rebound', 'withdrawal', 'paradoxical', 'acetylsalicylic acid', 'anti-inflammatory', 'bronchodilator', 'antidepressant', 'statin', 'proton pump inhibitor' and 'bisphosphonate'. A seleção dos artigos foi realizada pelos títulos e resumos, analisando-se os textos completos daqueles relacionados ao assunto, além do acréscimo de outros estudos citados nas referências desses estudos e ausentes no levantamento inicial. Os trabalhos científicos mais relevantes foram selecionados e incluídos na

presente revisão sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos do fenômeno rebote.

Resultados

Efeito rebote na farmacologia moderna

Revisões da literatura¹³⁻¹⁵ descrevem distinções conceituais, critérios de avaliação e evidências científicas em relação à “síndrome da descontinuação ou retirada” de várias drogas modernas (anticoagulantes, anticonvulsivantes, antipsicóticos, barbitúricos, benzodiazepinas, cimetidina, clonidina, corticosteróides, opiáceos, propranolol, antidepressivos etc.). Distinguem essa “síndrome rebote” do “reaparecimento da doença de base” após a ausência do efeito farmacológico do medicamento, mencionando que o fenômeno ocorre após a descontinuação (parcial ou completa) da droga e produz manifestações fisiológicas e/ou sintomáticas mais intensas do que as anteriores ao tratamento. Reiterando que um período específico ao efeito biológico da droga (*time-point*, ou ‘meia-vida’) deve ser observado para a completa manifestação do fenômeno, recomendam a descontinuação gradual do medicamento para minimizar o evento.

Ilustrando a abrangência desse fenômeno rebote perante as diversas classes de fármacos modernos,³⁻¹² drogas utilizadas no tratamento da angina pectoris (beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, dentre outros), promovendo melhora da angina pela sua ação primária, podem desencadear, após sua descontinuação, exacerbações na intensidade e/ou na frequência da dor torácica. Drogas utilizadas no controle da hipertensão arterial (agonistas alfa-2 adrenérgicos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA, inibidores da MAO, nitratos, nitroprussiato de sódio, hidralazina, dentre outros) podem despertar hipertensão arterial rebote após cessar o efeito biológico primário. Medicamentos antiarrítmicos (adenosina, amiodarona, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, disopirâmida, flecainida, lidocaína, mexiletina, moricizina, procainamida, dentre outros) podem provocar exacerbação rebote das arritmias ventriculares basais. Drogas com efeito antitrombótico (argatroban, bezafibrato, heparina, salicilatos, varfarina, clopidogrel, dentre outros) podem promover complicações trombóticas em decorrência do efeito rebote. Fármacos que apresentam efeito vasculoprotetor primário (estatinas) podem causar disfunção vascular rebote, predispondo a ocorrência de acidentes vasculares paradoxais.

De forma análoga, a suspensão de medicamentos psiquiátricos ansiolíticos (barbitúricos, benzodiazepinas, carbamatos, dentre outros), sedativo-hipnóticos (barbitúricos, bendodiazepinas, morfina, prometazina, zopiclone, dentre outros), estimulantes do sistema nervoso central (anfetaminas, cafeína, cocaína, mazindol, metilfenidato, dentre outros), antidepressivos (tríciclicos, inibidores da MAO, inibidores da recaptção de serotonina, dentre outros) ou antipsicóticos (clozapina, fenotiazínicos, haloperidol, pimozida, dentre outros) pode desencadear agravação rebote do quadro inicial. Drogas anti-inflamatórias (corticosteróides, ibuprofeno, indometacina, paracetamol, salicilatos, dentre outros) podem desencadear aumento rebote da inflamação, assim como

trombose rebote (ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, salicilatos, rofecoxibe, celecoxibe, dentre outros) em vista de sua ação antiagregante plaquetária. Medicamentos analgésicos (cafeína, bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina, ergotamina, metisergida, opioides, salicilatos, dentre outros) podem desencadear hiperalgisia rebote. Diuréticos (furosemida, torasemida, trianterene, dentre outros) podem causar retenção rebote de sódio e potássio, com conseqüente aumento da volemia basal. Broncodilatores (adrenérgicos, cromoglicato dissódico, epinefrina, ipatropio, nedocromil, salmeterol, formoterol, dentre outros) podem promover broncoconstrição rebote como reação paradoxal do organismo à descontinuação do tratamento. Medicamentos com ação antidiapética (antiácidos, antagonistas do receptor H₂, misoprostol, sucralfato, inibidores das bombas de próton, dentre outros) podem despertar aumento rebote na produção de ácido clorídrico e gastrina, com piora do quadro original. Drogas para tratar a osteoporose (bisfosfonatos) podem causar fraturas atípicas paradoxais, em decorrência do aumento rebote da atividade osteoclástica.

Evidenciado pela farmacologia clínica e experimental,³⁻¹² o efeito rebote apresenta aspectos peculiares: (i) manifestação em indivíduos suscetíveis; (ii) independe do tipo de droga ou de doença (sintoma); (iii) ocorre após a descontinuação parcial ou completa da droga, segundo a idiosincrasia individual; (iv) induz um estado orgânico oposto à ação primária da droga; (v) produz sintomas mais intensos do que os anteriores ao tratamento; e (vi) a magnitude do efeito é proporcional ao efeito primário da droga.

Maximizando o alerta para esse tipo de fenômeno, um número crescente de estudos aponta para a ocorrência de eventos adversos “graves” e “fatais” conseqüentes à reação paradoxal do organismo.

Efeito rebote das drogas antiagregantes plaquetárias

Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (AAS) pertence à classe das drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs) e não seletivas da enzima cicloxigenase (COX), que catalisa a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (COX-2) e tromboxanos (COX-1). Largamente utilizado na profilaxia de eventos tromboembólicos, impede a formação de trombos ao inibir a COX-1 e a agregação plaquetária. Estudos clínicos e experimentais evidenciam o tromboembolismo rebote após a descontinuação do AAS e outras drogas antiagregantes plaquetárias, podendo desencadear ataques isquêmicos transitórios (AIT), infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) em indivíduos suscetíveis.^{5,6,16}

Para avaliar os riscos da descontinuação do AAS, metanálise¹⁷ com 50.279 pacientes em risco de desenvolver doença arterial coronariana (DAC) comparou a “adesão à terapia” na prevenção de DAC e na revascularização do miocárdio com a “suspensão do AAS” na incidência de DAC aguda e na implantação de stent farmacológico: a não adesão ou suspensão do AAS esteve associada a um risco três vezes maior de eventos cardíacos adversos graves [odds ratio (OR) = 3,14; intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 1,75-5,61]. Outra metanálise¹⁸ (49.590 pacientes) mostrou que a suspensão do AAS precede 10,2% das síndromes vasculares agudas em

intervalos de 4-8 dias para eventos coronarianos, 11-14 dias para eventos cerebrais e 18-26 dias para eventos periféricos.

Em comparação à manutenção do tratamento, estudos observacionais evidenciaram risco 3-4 vezes maior de eventos vasculares graves (IAM, AVC e AIT) após a suspensão do AAS,¹⁹⁻²¹ relacionando 4% desses eventos à descontinuação recente (6-30 dias) das drogas antiagregantes plaquetárias.^{22,23}

Pela agregação plaquetária rebote ser observada em todas as classes de antiagregantes plaquetários,²⁴⁻²⁶ médicos e pacientes deveriam ser orientados no manejo correto dessas drogas, minimizando o risco de causar eventos tromboembólicos graves e fatais.

Anti-inflamatórios não esteroidais

De forma análoga ao AAS, eventos cardiovasculares rebote são descritos após a suspensão de todas as classes de AINEs (seletivos e não seletivos das COX). Confirmando os resultados de estudos clínicos e experimentais que evidenciaram a agregação plaquetária rebote após a descontinuação parcial ou total dos AINEs,^{5,6,27,28} revisão sistemática²⁹ com 1,60 milhões de pacientes mostrou a relação entre eventos cardiovasculares e o tratamento inicial (< 30 dias) com AINEs: em comparação à ausência de tratamento, o uso de rofecoxibe evidenciou risco relativo (RR) de 1,33 (IC 95% 1,00-1,79) para doses ≤ 25 mg/dia e 2,19 (IC 95% 1,64-2,91) para doses > 25 mg/dia; diclofenaco (RR 1,40; IC 95% 1,16-1,70), meloxicam (RR 1,25; IC 95% 1,00-1,55) e indometacina (RR 1,30; IC 95% 1,07-1,60). Outra metanálise³⁰ com 145.373 pacientes evidenciou RR de 1,42 (IC 95% 1,13-1,78) para o rofecoxibe e 1,63 (IC 95% 1,12-2,37) para o diclofenaco.

Estudo de caso-controle³¹ relacionou o uso de AINEs ao risco de hospitalização por IAM, mostrando resultados semelhantes: rofecoxibe (RR 1,36; IC 95% 1,18-1,58), diclofenaco (RR 1,40; IC 95% 1,19-1,65), meloxicam (RR 1,24; IC 95% 1,06-1,45) e indometacina (RR 1,36; IC 95% 1,15-1,61). Outro estudo de caso-controle³² relacionou o uso de rofecoxibe ao primeiro IAM (RR 1,67; IC 95% 1,21-2,30), com eventos ocorrendo em média 9 (6-13) dias após o início do tratamento: o risco manteve-se elevado nos primeiros 7 dias após a suspensão do rofecoxibe (RR 1,23; IC 95% 1,05-1,44) e retornou à linha de base entre os dias 8 e 30 (RR 0,82; IC 95% 0,61-1,09), aspecto que caracteriza o fenômeno rebote. Estudo de coorte retrospectivo com 1,40 milhões de usuários (1999-2001)³³ mostrou que 8.199 pacientes (0,58%) em uso do rofecoxibe sofreram IAM, obrigando o *Food and Drug Administration* (FDA) a retirar a droga de circulação nos Estados Unidos.

Reforçando a amplitude e a causalidade do fenômeno rebote, estudos recentes mostram resultados semelhantes,^{34,35} reiterando o alerta a esse tipo de EA grave.

Efeito rebote das drogas broncodilatadoras

Ao longo das últimas décadas, inúmeros estudos confirmam a observação clínica e experimental de que a “broncoconstrição rebote” pode ocorrer após a descontinuação parcial ou completa das drogas broncodilatadoras de curta ou longa ação, com aumento da reatividade brônquica e piora da asma.^{5,7,36}

Megaensaio randomizado (26.355 indivíduos), interrompido precocemente em 2002 após análise preliminar indicar risco de morte por asma nos pacientes que usaram salmeterol (beta-2 agonista de longa duração ou LABA), teve seus

resultados publicados apenas em 2006,³⁷ evidenciando mortes relacionadas a eventos respiratórios (RR 2,16; IC 95% 1,06-4,41), mortes relacionadas à asma (RR 4,37; IC 95% 1,25-15,34) e mortes relacionadas à asma com experiências de risco de morte (RR 1,71; IC 95% 1,01-2,89).

Metanálise³⁸ envolvendo 33.826 participantes asmáticos em uso de LABAs (salmeterol, formoterol) evidenciou asma com risco de morte (OR 2,1; IC 95% 1,5-3,0), asma grave exigindo hospitalização (OR 2,6; IC 95% 1,6-4,3), ataques de asma fatal (OR 1,8; IC 95% 1,1-2,9) e mortes relacionadas à asma (OR 3,5; IC 95% 1,3-9,3). Mesmo com a associação de corticosteroides inalatórios, o risco de hospitalização se manteve (OR 2,1; IC 95% 1,3-3,4), evidenciando a importância do efeito rebote.

Outras metanálises^{39,40} e estudo de coorte⁴¹ recentes demonstraram resultados semelhantes, exigindo o conhecimento desse fenômeno paradoxal (rebote) e uma estratégia para o uso seguro dos fármacos.^{42,43}

Efeito rebote das drogas antidepressivas

Estudos evidenciam piora dos sintomas depressivos após a descontinuação parcial ou completa dos antidepressivos (incluindo os inibidores seletivos da recaptção de serotonina ou ISRS), relacionando essa resposta à diminuição rebote dos níveis de serotonina (5-HT) intrasináptica em consequência da diminuição (*down-regulation*) dos receptores pós-sinápticos. Descrita na literatura como “síndrome da descontinuação dos inibidores da recaptção de serotonina”, independe da duração do tratamento e da doença tratada, manifestando-se em tempo variável (*time-point*) segundo a meia-vida das drogas.^{5,8,44-46}

Nas últimas décadas, vários estudos alertam para o aumento de suicidalidade (ideações, tentativas ou comportamentos suicidas) em usuários de antidepressivos, evento adverso grave que pode ser explicado pelo efeito rebote,⁸ desde que a meia-vida das drogas seja valorizada na avaliação do fenômeno.⁴⁷⁻⁴⁹ Metanálise⁵⁰ avaliou a relação entre antidepressivos e suicidalidade em 4.582 pacientes pediátricos, encontrando RR de 1,66 (IC 95% 1,02-2,68) nos ensaios randomizados com ISRS para o tratamento da depressão e RR de 1,95 (IC 95% 1,28-2,98) para todas as drogas e todas as doenças.

Assim como outras metanálises mostraram resultados semelhantes em adolescentes⁵¹ e adultos jovens,⁵² estudo de caso-controle⁵³ evidenciou risco significativo de suicidalidade no início do tratamento e quando as doses foram descontinuadas (alteradas ou suspensas), alertando sobre os cuidados necessários no manejo dessa classe de drogas.

Efeito rebote das drogas anti-hipercolesterolêmicas (estatinas)

Além da redução na biossíntese do colesterol, as estatinas apresentam “efeitos pleiotrópicos” ou “vasculoprotetores”, com melhora da função endotelial (aumento na biodisponibilidade do óxido nítrico, inibição de respostas inflamatórias e trombogênicas, ações imunomodulatórias, regulação de células progenitoras e estabilização de placas ateroscleróticas). Juntamente com o aumento rebote na produção do colesterol, estudos experimentais e clínicos sugerem que a descontinuação do tratamento com estatinas induz uma

deterioração rebote na função endotelial (estado pró-oxidante, pró-inflamatório e pró-trombótico), maximizando os riscos vasculares.^{9,54}

Estudos intervencionais^{55,56} e observacionais⁵⁷⁻⁶³ evidenciam que a descontinuação das estatinas (efeito rebote) aumenta significativamente o risco de morte (secundária a eventos vasculares fatais) em relação à manutenção e à ausência de tratamento. Recente análise retrospectiva⁶⁴ dos dados de 12.689 pacientes com AVC isquêmico mostrou que a descontinuação das estatinas na admissão hospitalar, em relação à manutenção, apresentou risco de morte significativamente maior (RR 2,5; IC 95% 2,1-2,9).

Em vista das crescentes evidências sobre o efeito rebote das estatinas, médicos e pacientes devem ser conscientizados sobre os riscos inerentes à suspensão ou descontinuação das doses.

Efeito rebote das drogas supressoras da acidez gástrica

Todas as classes de drogas supressoras da acidez gástrica (antiácidos; antagonistas do receptor H₂; inibidores da bomba de prótons, IBPs) despertam hipersecreção ácida rebote. Hiper-gastrinemia também é observada como efeito secundário da terapia de longo prazo. Em função da meia-vida da droga, o efeito rebote torna-se evidente em determinado momento (*time-point*) após a suspensão do tratamento.^{10,65,66}

Evidências clínicas da hipersecreção ácida rebote após suspensão dos IBPs foram descritas em estudos de intervenção recentes,⁶⁷⁻⁷⁰ acometendo acima de 30% dos indivíduos.⁷¹

Como a gastrina exerce ação trófica sobre muitos tecidos, a hipergastrinemia pode estar associada ao desenvolvimento de neoplasias no esôfago de Barret⁷² e de tumores carcinoides na Síndrome de Zollinger-Ellison e na gastrite atrófica.⁷³ Estudo de coorte⁷⁴ mostrou relação direta entre o aumento da incidência de câncer gástrico e o aumento do uso dos IBPs, sugerindo que a hipergastrinemia rebote pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico em consequência do uso excessivo dos IBPs. Analogamente, o aumento na incidência de tumores carcinoides gástricos nas últimas três décadas (400% em homens e 900% em mulheres) também pode estar associado ao uso indiscriminado dos IBPs.⁷⁵

Embora o uso liberal dos IBPs esteja recomendado em protocolos para tratamento da dispepsia,⁷⁶ os riscos e benefícios dessa terapêutica devem ser ponderados pelos profissionais da saúde.

Efeito rebote das drogas antirreabsortivas (bisfosfonatos)

Inibindo a reabsorção óssea pela diminuição da atividade dos osteoclastos, os bisfosfonatos (BFs) promovem aumento na densidade mineral óssea (DMO), sendo utilizados como tratamento prevalente para reduzir o risco de fraturas na osteoporose. Seus efeitos biológicos (meia-vida) persistem por longo prazo após a interrupção do tratamento, em vista da retenção na matriz óssea. Apesar de reduzir a incidência de fraturas “típicas” na osteoporose, fraturas “atípicas” na região subtrocantérica ou na diáfise do fêmur têm sido descritas ultimamente com o uso dos BFs, estando no “rebote da atividade osteoclástica” o mecanismo patogênico sistêmico mais

plausível, em vista do fenômeno ocorrer na ausência de trauma e apresentar alterações radiográficas e clínicas de grande magnitude, com importante morbidade.^{12,77,78}

Série de casos⁷⁹ e estudos observacionais⁸⁰⁻⁸⁴ evidenciam associação entre o uso dos BFs por período variável (3-60 meses) e a ocorrência de fraturas atípicas, descartando a associação com o uso cumulativo da droga e a hipótese patogênica da hipermineralização (osteopetrose) com acúmulo de microdanos.^{79,85} Por outro lado, estudos experimentais^{77,86,87} indicam atividade osteoclástica paradoxal após a suspensão dos BFs (“biphasic anti-osteoclastic action”), com aumento rebote dos marcadores da remodelação óssea, das superfícies erodidas e do número de osteoclastos ativos. Outras drogas antirreabsortivas (terapia hormonal e anticorpos monoclonais) também apresentam efeitos semelhantes.⁷⁷

Enquanto a incidência de fraturas típicas de quadril diminuiu desde que os BFs começaram a ser usados, a de fraturas atípicas do fêmur aumentou,⁸⁸ denotando um cuidado maior no manejo dessas drogas.

Discussão

Como um mecanismo universal e automático do organismo no sentido de preservar a constância do meio interno ou homeostase, o efeito rebote poderá ocorrer com todas as classes de drogas enantiopáticas. Em vista da magnitude do fenômeno, essas reações paradoxais podem causar eventos adversos graves ou fatais. Apesar de se manifestar em uma minoria de indivíduos, assume importância epidemiológica quando consideramos o enorme consumo de medicamentos pela população.

O tempo para a manifestação do efeito rebote após a descontinuação das drogas de meia-vida curta foi semelhante: em média, 10 dias para o AAS, 14 dias para os AINEs, 9 dias para o rofecoxibe, 7-14 dias para os ISRS, 7 dias para as estatinas e 7-14 dias para os IBPs. A duração do fenômeno rebote foi de até 30 dias com rofecoxibe, 21 dias com ISRSs e 30 dias com IBPs. A duração do tratamento, antes da interrupção da droga, não apresentou correlação com o risco de induzir eventos paradoxais.

Com estimativas semelhantes ao efeito rebote de outras drogas, LABAs causam 1 broncoespasmo rebote seguido de morte para cada 1.000 pacientes-ano-uso,³⁸ correspondendo a 4.000-5.000 mortes em 2004 apenas nos EUA (40.000-50.000 em todo o mundo).⁷ ISRSs causam 5 manifestações suicidas rebote para cada 1.000 adolescentes-ano-uso, correspondendo a 16.500 comportamentos ou pensamentos suicidas em 2007 apenas nos EUA.⁸ BFs causam 1-3 fraturas atípicas paradoxais para cada 1.000 pacientes-ano-uso.¹²

Em relação ao efeito rebote, estudos alertam para os riscos inerentes às novas drogas da terapia biológica,⁸⁹⁻⁹¹ assim como ao uso excessivo de analgésicos⁹² e outras drogas psiquiátricas.^{93,94}

Ao constatar os resultados preliminares⁹⁵ de um estudo²³ que evidenciava os riscos da descontinuação do AAS, Richard S. Irwin, presidente do *American College of Chest Physicians* à época, advertiu que “este estudo não só reforça a importância de que pacientes coronários estejam em conformidade com a terapêutica com aspirina, mas envia uma mensagem

para todos os profissionais médicos de que a decisão de descontinuar a terapia não deve ser tomada levemente”. De forma análoga, McColl e Gillen⁹⁶ alertam para o fato de que a indução rebote de sintomas pelos IBPs “significa que tal prescrição liberal é susceptível de criar a doença para a qual as drogas são projetadas para tratar, fazendo com que pacientes sem necessidade anterior de tal terapêutica passem a necessitar de tratamento intermitente ou em longo prazo”. Alertas semelhantes têm sido propagados para muitas classes de fármacos anteriormente citadas, demonstrando a importância do efeito rebote em promover alterações profundas na homeostase orgânica.

Valorizando o fenômeno rebote como um problema de saúde pública, estudos recentes alertam sobre os riscos associados à suspensão de analgésicos^{97,98} e drogas psiquiátricas,^{93,46,94} com importância significativa em vista do elevado consumo desses fármacos. Ainda neste contexto, vale ressaltar o risco de desenvolvimento da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI) após a suspensão do natalizumabe, anticorpo monoclonal usado no tratamento biológico da esclerose múltipla, em consequência do agravamento rebote da atividade da doença.⁹⁹⁻¹⁰² Apesar de a terapia biológica trazer avanços à terapêutica moderna, tem-se observado uma alta frequência de reações paradoxais após a suspensão desses agentes imunomoduladores, inclusive no tratamento do câncer.^{103,104}

Como proposta didática, para que esses conceitos ortodoxos e opostos ao modelo terapêutico vigente possam ser assimilados, sugerimos a incorporação dessas evidências no ensino da fisiologia e da farmacologia aos profissionais da saúde, assim como a sua observância na discussão de casos clínicos e no acompanhamento de pacientes internados, ambulatoriais ou domiciliares.

De forma sistemática, as equipes que trabalham em diversos setores de atenção à saúde deveriam estar esclarecidas e orientadas a respeito do perigo intrínseco que a suspensão aleatória e abrupta dos fármacos pode causar, alertando os pacientes e estipulando programas para a retirada gradual das drogas e a observação dos efeitos subsequentes.

No campo da investigação e da pesquisa científica, os estudos descritos poderiam ser reproduzidos em nosso meio, quantificando a frequência de incidência do efeito rebote, a magnitude dos riscos e a efetividade das medidas preventivas. O aumento do número de exemplos reportados também levaria a uma maior aceitação do fenômeno pelos profissionais da saúde.

Conclusão

Um grande número de EA graves e fatais poderia ser evitado se os profissionais da saúde fossem orientados na observância da reação paradoxal do organismo após a retirada de drogas de ação contrária às manifestações das doenças, minimizando o agravamento rebote do quadro clínico através da descontinuação lenta e gradual dos fármacos, ou da reintrodução da droga. Embora não sejam convencionalmente classificados como eventos adversos, os “efeitos da descontinuação das drogas são parte da farmacologia da droga”¹⁵ e deveriam estar incorporados ao ensino da farmacologia moderna.

De forma análoga ao que o modelo homeopático de tratamento das doenças emprega há mais de dois séculos, utilizando substâncias que causam determinados sintomas para tratar distúrbios semelhantes em pessoas doentes (princípio da similitude terapêutica), vem surgindo na farmacologia moderna uma nova estratégia de tratamento intitulada “farmacologia paradoxal” (*paradoxical pharmacology*), propondo que “a exacerbação de uma doença pode fazer com que os mecanismos compensatórios e redundantes do organismo consigam uma resposta benéfica em longo prazo” (*use of the bidirectional or biphasic effect*).¹⁰⁵⁻¹⁰⁹

Essa proposta terapêutica é convencionalmente observada no emprego dos betabloqueadores (antagonistas dos beta-adrenoreceptores) e dos bloqueadores dos canais de cálcio na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), melhorando a contratilidade ventricular e diminuindo a mortalidade;^{110,111} na utilização dos mesmos betabloqueadores no tratamento crônico da asma, causando broncodilatação e diminuição da inflamação nas vias respiratórias;¹¹² no uso do efeito antidiurético paradoxal das tiazidas no diabetes insipidus, reduzindo a poliúria e aumentando a osmolalidade da urina;¹¹³ no emprego do trióxido de arsênio (As_2O_3), um importante agente carcinogênico, como promissor agente antineoplásico (por exemplo, na leucemia promielocítica aguda);^{114,115} no uso de contraceptivos orais como indutores da ovulação (gravidez) em mulheres portadoras de esterilidade funcional;¹¹⁶ no emprego de drogas estimulantes do sistema nervoso central (anfetamina, metilfenidato, pemolina etc.) para o tratamento da hiperatividade, em vista de seu efeito bifásico¹¹⁷ etc. Vale ressaltar que, para despertar esse efeito secundário (paradoxal, rebote ou bifásico) curativo, são prescritas doses muito menores do que as usualmente empregadas para se atingir o efeito primário (evitando-se o agravamento da doença).

Com o intuito de aproximar racionalidades distintas e ampliar o escopo da terapêutica pelos semelhantes, vimos propondo na última década uma sistematização para a utilização do efeito rebote curativo de 1250 fármacos modernos,¹¹⁸⁻¹²² administrando-se aos indivíduos doentes as drogas que causem eventos adversos semelhantes (totalidade de sintomas), estimulando uma reação paradoxal do organismo contra os seus próprios distúrbios (<http://www.newhomeopathicmedicines.com>).

Reiterando os princípios bioéticos da “beneficência” e da “não maleficência”, o médico deve ter convicção e informação técnica suficiente que assegure ser o ato médico benéfico ao paciente, causando o menor prejuízo ou agravo à saúde do mesmo, segundo o aforismo hipocrático *primum non nocere*. Essa revisão tem o intuito de alertar os colegas de profissão sobre esse desconhecido e grave evento adverso da terapêutica moderna, em prol de uma prática médica mais segura e menos iatrogênica.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Webster's New World Medical Dictionary. 3rd ed. New Jersey: Wiley Publishing; 2008.

2. World Health Organization (WHO). The Uppsala Monitoring Centre. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO; 2002.
3. Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica [Like cures like: the homeopathic cure principle based on medical and scientific reason]. São Paulo: Editorial Petrus; 1998.
4. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Homeopathy*. 1999;88:112-20.
5. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy*. 2006;95:229-36.
6. Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007;96:67-8.
7. Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007;96:135-7.
8. Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? *Homeopathy*. 2009;98:114-21.
9. Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2010;99:255-62.
10. Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. *Homeopathy*. 2011;100:148-56.
11. Teixeira MZ. Rebound effect of drugs: fatal risk of conventional treatment and pharmacological basis of homeopathic treatment. *Int J High Dilution Res*. 2012;11:69-106.
12. Teixeira MZ. Antiresorptive drugs (bisphosphonates), atypical fractures and rebound effect: new evidence of similitude. *Homeopathy*. 2012;101:231-42.
13. Hodding GC, Jann M, Ackerman IP. Drug withdrawal syndromes - A literature review. *West J Med*. 1980;133:383-91.
14. Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. *Am Fam Physician*. 1997;56:455-62.
15. Reidenberg MM. Drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;339:324-8.
16. Lordkipanidzé M, Diodati JG, Pharand C. Possibility of a rebound phenomenon following antiplatelet therapy withdrawal: a look at the clinical and pharmacological evidence. *Pharmacol Ther*. 2009;123:178-86.
17. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:2667-74.
18. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257:399-414.
19. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2005;62:1217-20.
20. 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.
21. García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Hill C, Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study. *Neurology*. 2011;76:740-6.
22. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology*. 2004;62:1187-9.
23. 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.
24. Václavík J, Táborský M. Antiplatelet therapy in the perioperative period. *Eur J Intern Med*. 2011;22:26-31.
25. Kim YD, Lee JH, Jung YH, Cha MJ, Choi HY, Nam CM, et al. Effect of warfarin withdrawal on thrombolytic treatment in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2011;18:1165-70.
26. 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;255:811-9.
27. Serebruany VL, Malinin AI, Bhatt DL. Paradoxical rebound platelet activation after painkillers cessation: missing risk for vascular events? *Am J Med*. 2006;119:707.e11-6.
28. 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;34:297-302.
29. 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;296:1633-44.
30. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials *BMJ*. 2006;332:1302-8.
31. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Grönroos JM, Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27:1657-63.
32. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. Time variations in the risk of myocardial infarction among elderly users of COX-2 inhibitors. *CMAJ*. 2006;174:1563-9.
33. 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;13:339-43.
34. 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;18:204-12.
35. 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;9:893-903.
36. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;31:279-88.
37. 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;129:15-26.
38. 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;144:904-12.
39. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD005535.
40. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006923.

41. 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;106:214-22.
42. Williams D. Long-acting beta₂ agonists for asthma: a clinical paradox. *Consult Pharm.* 2010;25:756-9.
43. Mysore S, Ruffin RE. Long-acting β -agonists in asthma management: what is the current status? *Drugs.* 2011;71:2091-7.
44. Tamam L, Ozpoyraz N. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review. *Adv Ther.* 2002;19:17-26.
45. Baldwin D, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10:73-84.
46. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs: part 2: antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2010;48:9-12.
47. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther.* 2000;85:11-28.
48. Judge R, Parry MG, Quail D, Jacobson JG. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17:217-25.
49. Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol.* 2008;22:330-2.
50. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:332-9.
51. Hetrick S, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (ISRSs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD004851.
52. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ.* 2009;339:b2880.
53. Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt: a retrospective, nested case-control study. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1069-77.
54. Cubeddu LX, Seamon MJ. Statin withdrawal: clinical implications and molecular mechanisms. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1288-96.
55. 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;25:2431-47.
56. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodríguez-Yáñez M, García-Gil M, Leira R, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology.* 2007;69:904-10.
57. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, Wright RS, Every N, Goldberg RJ, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164:2162-8.
58. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol.* 2005;96:611-6.
59. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke.* 2007;38:2652-7.
60. Risselada R, Straatman H, van Kooten F, Dippel DW, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009;40:2887-92.
61. Sposito AC, Carvalho LS, Cintra RM, Araújo AL, Ono AH, Andrade JM, et al. Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal. *Atherosclerosis.* 2009;207:191-4.
62. 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;43:1518-23.
63. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Lacaille D. Impact of statin discontinuation on mortality in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:809-16.
64. Flint AC, Kamel H, Navi BB, Rao VA, Faigles BS, Conell C, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke.* 2012;43:147-54.
65. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, Kleiveland PM, Sandvik AK. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:389-94.
66. Lerotić I, Baršić N, Stojsavljević S, Duvnjak M. Acid inhibition and the acid rebound effect. *Dig Dis.* 2011;29:4826.
67. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:945-54.
68. 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;137:80-7.
69. 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;105:1531-7.
70. 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;22:1182-8.
71. 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;46:398-405.
72. Wang JS, Varro A, Lightdale CJ, Lertkowitz N, Slack KN, Fingerhood ML, et al. Elevated serum gastrin is associated with a history of advanced neoplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1039-45.
73. Hung PD, Schubert ML, Mihás AA. Zollinger-Ellison Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2003;6:163-70.
74. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2009;100:1503-7.
75. Hodgson N, Koniaris LG, Livingstone AS, Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc.* 2005;19:1610-2.
76. 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;28:44-55.
77. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: Effects of discontinuation or long-term

- continuation on bone turnover and fracture risk-a perspective. *J Bone Miner Res.* 2012;27:963-74.
78. 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;40:371-6.
 79. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. *Bone.* 2010;47:169-80.
 80. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register based national cohort study. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1095-102.
 81. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med.* 2010;362:1761-71.
 82. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA.* 2011;305:783-9.
 83. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5258-65.
 84. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med.* 2011;364:1728-37.
 85. Roschger P, Lombardi A, Misof BM, Maier G, Fratzi-Zelman N, Fratzi P, et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res.* 2010;25:48-55.
 86. 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;24:1736-40.
 87. 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;23:48-52.
 88. 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;26:553-60.
 89. Baumgartner A, Stich O, Rauer S. Clinical and radiological disease reactivation after cessation of long-term therapy with natalizumab. *Int J Neurosci.* 2012;122:35-9.
 90. Havla JB, Pellkofer HL, Meinel I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kümpfel T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol.* 2012;69:262-4.
 91. Boyce A, Chong W, Yao J, Gafni RI, Kelly MH, Chamberlain CE, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1462-70.
 92. Tepper SJ, Tepper DE. Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleve Clin J Med.* 2010;77:236-42.
 93. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs. Part 1: Adrenergic, cholinergic, and histamine drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2010;48:11-4.
 94. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs. Part 3: Antipsychotic, dopaminergic, and mood-stabilizing drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2010;48:11-4.
 95. Aetna IntelliHealth, Harvard Medical School. Health News: Aspirin withdrawal may pose risk to coronary patients. Available from: <http://www.intelihealth.com/IH/ihtIH/WSAZR000/333/341/371250.html>
 96. McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology.* 2009;137:20-2.
 97. Garza I, Schwedt TJ. Diagnosis and management of chronic daily headache. *Semin Neurol.* 2010;30:154-66.
 98. Couch JR. Update on chronic daily headache. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13:41-55.
 99. West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol.* 2010;68:395-9.
 100. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;76:1858-65.
 101. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology.* 2011;77:1061-7.
 102. Teixeira MZ. Immunomodulatory drugs (natalizumab), worsening of multiple sclerosis, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 2013;102:215-24.
 103. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Schultz L, et al. Rebound tumour progression after the cessation of bevacizumab therapy in patients with recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol.* 2010;99:237-42.
 104. Chen CI, Bergsagel PL, Paul H, Xu W, Lau A, Dave N, et al. Single-agent lenalidomide in the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29:1175-81.
 105. Bond RA. Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22:273-6.
 106. Page C. Paradoxical pharmacology: turning our pharmacological models upside down. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32:197-200.
 107. Davies CJ, Davies DM. Paradoxical reactions to commonly used drugs. *Adverse Drug React Bull.* 2011;211:807-10.
 108. Bond RA, Giles H. For the love of paradox: from neurobiology to pharmacology. *Behav Pharmacol.* 2011;22:385-9.
 109. Smith SW, Hauben M, Aronson JK. Paradoxical and bidirectional drug effects. *Drug Saf.* 2012;35:173-89.
 110. Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation.* 2000;101:558-69.
 111. Ho CY. Hypertrophic cardiomyopathy in 2012. *Circulation.* 2012;125:1432-8.
 112. Dickey BF, Walker JK, Hanania NA, Bond RA. Beta-Adrenoceptor inverse agonists in asthma. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10:254-9.
 113. Loffing J. Paradoxical antidiuretic effect of thiazides in diabetes insipidus: another piece in the puzzle. *Am Soc Nephrol.* 2004;15:2948-50.
 114. Cui X, Kobayashi Y, Akashi M, Okayasu R. Metabolism and the paradoxical effects of arsenic: carcinogenesis and anticancer. *Curr Med Chem.* 2008;15:2293-304.
 115. Platanius LC. Biological responses to arsenic compounds. *J Biol Chem.* 2009;284:18583-7.
 116. Kovács I. Examination of the rebound effect of biphasic oral contraceptives. *Ther Hung.* 1990;38:110-3.
 117. Seeman P, Madras B. Methylphenidate elevates resting dopamine which lowers the impulse-triggered release of dopamine: a hypothesis. *Behav Brain Res.* 2002;130:79-83.
 118. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses.* 2003;60:276-83.

119. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similtude. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira; 2010. 3 v. Available from: <http://www.newhomeopathicmedicines.com>
120. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similtude. *Homeopathy*. 2011;100:244-52.
121. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern drugs: therapeutic application of the organism paradoxical reaction or rebound effect. *Int J High Dilution Res*. 2011;10:338-52.
122. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med*. 2013;5:270-8.