

SIMILITUDE NA FARMACOLOGIA MODERNA

Marcus Zulian Teixeira

Fundamentação científica do princípio da similitude no estudo do efeito rebote dos fármacos modernos

Desde a Grécia Antiga, diversas escolas médicas ensinavam que existiam duas formas de tratamento: pelo princípio dos contrários e pelo princípio dos semelhantes. O tratamento pelo princípio dos contrários emprega substâncias que agem de forma contrária ou paliativa (“anti-”) aos sintomas da doença (por exemplo: anti-inflamatórios, antiácidos, antidepressivos, etc.). Essa é a principal forma de tratamento utilizada pela medicina convencional ou “alopatia”. O tratamento pelo princípio dos semelhantes, empregado pela homeopatia, utiliza substâncias que causam sintomas semelhantes (“homeo”) aos sintomas das doenças, com o intuito de estimular uma reação do organismo contra os próprios distúrbios (Exemplo:: café é utilizado homeopaticamente para tratar insônia, porque causa insônia; camomila é utilizada homeopaticamente para tratar cólica, por que causa cólica; beladona é utilizada homeopaticamente para tratar febre, porque causa febre; etc.).

Ao instituir a homeopatia em 1796, Samuel Hahnemann fundamenta esse princípio homeopático na observação minuciosa do efeito das drogas de sua época no organismo humano, estipulando um “mecanismo universal de ação das drogas”:

“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) [1]

Hahnemann exemplifica essa *farmacodinâmica universal*, observada nas diversas sensações e funções orgânicas, através dos efeitos farmacológicos dos tratamentos e das drogas da sua época:

“[...] A mão que é banhada em água quente, a princípio fica muito mais quente do que a outra não banhada (ação primária); porém, após ser retirada da água quente e estar completamente enxuta novamente, torna-se fria depois de algum tempo e, finalmente, muito mais fria do que a outra (ação secundária). Depois de aquecida por um intenso exercício físico (ação primária), a pessoa é atingida por frio e tremores (ação secundária). Para quem ontem se aqueceu com bastante vinho

(ação primária), hoje qualquer ventinho é muito frio (ação oposta do organismo; secundária). Um braço mergulhado por tempo muito longo em água muito fria é, a princípio, muito mais pálido e frio (ação primária) do que o outro; porém, fora da água e enxuto, torna-se, a seguir, não apenas mais quente do que o outro, mas também vermelho, quente e inflamado (ação secundária, reação da força vital). À ingestão de café forte, segue-se uma superexcitação (ação primária); porém, um grande relaxamento e sonolência (reação; ação secundária) permanecem por algum tempo se não continuarem a ser suprimidos através de mais café (paliativo, de curta duração). Após o sono profundo e entorpecedor produzido pelo ópio (ação primária), a noite seguinte será tanto mais insone (reação, ação secundária). Depois da constipação produzida pelo ópio (ação primária), segue-se a diarreia (ação secundária) e, após purgativos que irritam os intestinos, sobrevêm obstrução e constipação por vários dias (ação secundária). Assim, por toda parte, após a ação primária de uma potência capaz de, em grandes doses, transformar profundamente o estado de saúde do organismo sadio, é justamente o oposto que sempre ocorre (se, como se disse, tal fato realmente existe) na ação secundária, através de nossa força vital". (*Organon da arte de curar*, § 65) [1]

Embasada nesse postulado ou "lei natural", o método de tratamento homeopático utiliza essa ação secundária do organismo como reação terapêutica, administrando aos indivíduos doentes medicamentos que provocam sintomas semelhantes aos seus distúrbios (princípio da similitude terapêutica), estimulando o organismo a reagir contra a própria doença.

Apesar de pouco divulgada pela farmacologia moderna, pois contraria o tratamento convencional, essa ação secundária ou reação homeostática do organismo é confirmada e descrita após o uso de diversas classes de drogas paliativas (antipáticas ou enantiopáticas) modernas, segundo o termo efeito rebote ou reação paradoxal do organismo. Nas últimas décadas, vimos estudando sistematicamente o efeito rebote dos fármacos modernos, confirmando cientificamente o postulado de Hahnemann (ação primária da droga seguida por ação secundária e oposta do organismo) e o princípio de cura homeopático [2-12].

Ilustrando esta universalidade do fenômeno rebote perante as inúmeras classes de fármacos enantiopáticos modernos, drogas utilizadas no tratamento da *angina pectoris* (beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, dentre outros), promovendo a melhora da angina pela sua ação primária, podem desencadear exacerbações na intensidade e/ou na frequência da dor torácica após sua descontinuação, em decorrência do efeito rebote. Drogas utilizadas no controle da hipertensão arterial (agonistas alfa-2 adrenérgicos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA, inibidores da MAO, nitratos, nitroprussiato de sódio, hidralazina, dentre outros) podem despertar hipertensão arterial rebote após cessar o efeito primário anti-hipertensivo. Medicamentos antiarrítmicos (adenosina, amiodarona, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, moricizina, procainamida, dentre outros), após a interrupção do tratamento, podem provocar uma exacerbação rebote das arritmias ventriculares basais. Drogas com efeito antitrombótico (argatroban, bezafibrato, heparina, salicilatos, varfarina, clopidogrel, dentre

outros), empregadas por sua ação primária na profilaxia da trombose sanguínea, podem promover complicações trombóticas rebote. Drogas que apresentam efeito primário vasculoprotetor (pleiotrópico) (estatinas, por exemplo) podem despertar acidentes vasculares paradoxais.

De forma análoga, no emprego de fármacos psiquiátricos como os ansiolíticos (barbitúricos, benzodiazepinas, carbamatos, dentre outros), sedativo-hipnóticos (barbitúricos, benzodiazepinas, morfina, prometazina, zopiclone, dentre outros), estimulantes do sistema nervoso central (anfetaminas, cafeína, cocaína, mazindol, metilfenidato, dentre outros), antidepressivos (tricíclicos, inibidores da MAO, inibidores da recaptação de serotonina, dentre outros) ou antipsicóticos (clozapina, fenotiazínicos, haloperidol, pimozida, dentre outros) pode-se observar uma reação paradoxal do organismo após cessar a atividade biológica dos mesmos, promovendo sintomas opostos aos esperados na sua utilização terapêutica primária, com piora do quadro original. Drogas com ação antiinflamatória (corticosteróides, ibuprofeno, indometacina, paracetamol, salicilatos, dentre outros) podem desencadear inflamação rebote após o término de sua ação primária, assim como eventos tromboembólicos paradoxais (ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, salicilatos, rofecoxibe, celecoxibe, dentre outros) após sua ação antiagregante plaquetária primária. Fármacos com ação primária analgésica (cafeína, bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina, ergotamina, metisergida, opióides, salicilatos, dentre outros) podem apresentar importante hiperalgesia rebote.

Diuréticos (furosemida, torasemida, trianterene, dentre outros), utilizados para diminuir a volemia em diversos estados mórbidos (edema, hipertensão arterial, ICC, dentre outros), podem causar retenção rebote de sódio e potássio, aumentando a volemia basal. Broncodilatores (adrenérgicos, cromoglicato dissódico, epinefrina, ipatropio, nedocromil, salmeterol, formoterol, dentre outros), empregados no tratamento da asma brônquica, podem promover broncoconstrição rebote como resposta secundária do organismo à descontinuação do tratamento. Medicamentos utilizados no tratamento das gastrites e das úlceras gastroduodenais por sua ação primária antidispeptica (antiácidos, antagonistas do receptor H₂, misoprostol, sucralfato, inibidores das bombas de próton, dentre outros) podem despertar aumento rebote na produção de ácido clorídrico e gastrina, com agravamento do quadro de base. Drogas imunomoduladoras (natalizumabe, fingolimode, dentre outros), utilizadas no tratamento da esclerose múltipla, podem causar agravamento paradoxal da doença após o término de sua atividade biológica. Dentre outras [2-13].

Apesar do caráter idiossincrásico desse fenômeno, evidências científicas atuais alertam para a ocorrência de *eventos iatrogênicos graves e fatais* em decorrência deste efeito rebote ou reação paradoxal do organismo, após a suspensão de diversas classes de drogas enantiopáticas modernas.

Metanálises recentes têm evidenciado que todas as classes de anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), seletivos (rofecoxibe, celecoxibe, etc.) ou não-seletivos das ciclooxigenases (salicilatos, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, etc.), por apresentarem um efeito primário anticoagulante, despertam reações paradoxais trombogênicas após a descontinuação do uso, causando aumento significativo na incidência de trombozes e provocando eventos vasculares

fatais [Infartos Agudos do Miocárdio (IAM) e Acidentes Vasculares Encefálicos (AVE)] [4,5]. De forma análoga, outras metanálises indicam que os broncodilatadores β -agonistas de longa duração ou LABAs (salmeterol, formoterol, etc.), após uma ação primária broncodilatadora, despertam significativos broncoespasmos paradoxais irreversíveis e fatais [4,6]. Diversos estudos têm demonstrado que os antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina (ISRSs) promovem exacerbação rebote das ideações suicidas, após uma melhora inicial dessas mesmas manifestações [4,7]. O mesmo ocorre com as diversas classes de estatinas (simvastatina, lovastatina, atorvastatina, etc.), que despertam eventos vasculares paradoxais e fatais (IAM, AVE), após um incremento primário dos efeitos pleiotrópicos ou vasculoprotetores [8]. Semelhantemente a outros antidispepticos, pesquisas recentes demonstram que os inibidores das bombas de prótons (IBPs) (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, etc.), após uma melhora inicial da acidez gástrica, causam hipergastrinemia e hipersecreção ácida rebote, provocando exacerbação das gastrites e úlceras (perfuração de úlceras crônicas), câncer gástrico, tumor carcinoide, etc. [9]. Drogas indicadas para o tratamento da osteoporose (bisfosfonatos, denosumabe, odanacatibe, dentre outros) podem causar fraturas paradoxais atípicas e graves após o término de seu efeito biológico (meia-vida), em consequência do aumento rebote da atividade osteoclástica [10]. Em estudos observacionais, o agravamento da esclerose múltipla (EM), com sérias complicações, ocorre em cerca de 10% dos pacientes que descontinuaram o tratamento com natalizumabe [11].

Em relação ao placebo, o risco de eventos vasculares tromboembólicos foi 3,4 vezes maior após a suspensão do AAS, 1,52 vezes maior após a retirada de AINEs, 1,67 vezes maior após a retirada do rofecoxibe e 1,69 vezes maior após a retirada das estatinas. O risco de pensamentos e comportamentos suicidas foi 6 vezes maior após a retirada dos ISRSs, enquanto o risco de broncoespasmos paradoxais fatais foi 4 vezes maior após a suspensão dos LABAs. Em estudos observacionais, o agravamento da esclerose múltipla, com sérias complicações, ocorre em cerca de 10% dos pacientes que descontinuaram o tratamento com natalizumabe.

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

Analogamente aos eventos paradoxais fatais de outras drogas paliativas modernas, as taxas de mortalidade por asma aumentaram desde que os beta-agonistas inalatórios foram introduzidos no mercado, sendo incrementadas substancialmente nas últimas décadas com o uso de broncodilatadores de ação primária mais potente (LABAs). LABAs causam, aproximadamente, 1 broncoespasmo rebote seguido de morte para cada 1.000 pacientes-ano-uso, correspondendo, em 2004, a 4.000-5.000 mortes apenas nos EUA (40.000-50.000 em todo o mundo). ISRSs causam, aproximadamente, 5 manifestações suicidas rebotes para cada 1.000 adolescentes-ano-uso, correspondendo, em 2007, a 16.500 comportamentos ou pensamentos suicidas anuais apenas nos EUA. Em vista do tromboembolismo rebote, AAS causa, aproximadamente, 4 IAM e 5 AVC para cada 1.000 pacientes-ano-uso. Estudos descreveram o

aumento da incidência de tumores carcinoides gástricos nas últimas décadas, em vista do consumo crescente dos IBPs. Bisfósfonatos (BFs) causam, aproximadamente, 1-3 fraturas atípicas paradoxais para cada 1.000 pacientes-ano-uso. Em 2012, estima-se que em torno de 100.000 pacientes apresentaram agravação severa da EM após a suspensão do natalizumabe.

Apesar do *efeito rebote* ou *reação paradoxal do organismo* geralmente se manifestar numa minoria dos indivíduos, em razão de sua característica idiossincrática, ele pode assumir grandes proporções (tanto na intensidade, quanto na duração), aspecto que endossa a validade do seu uso terapêutico pelo modelo homeopático.

Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude terapêutica

Entendendo-se que o tratamento homeopático tem como prerrogativa essencial a *utilização de substâncias que causem sintomas semelhantes aos da doença que se deseja tratar*, ele pode ser aplicado com qualquer substância, natural ou sintética, em doses ponderais ou infinitesimais, desde que o princípio da semelhança seja observado. Assim sendo, as drogas “alopáticas” podem ser empregadas segundo o princípio da similitude terapêutica, *desde que causem efeitos de ação primária (efeitos terapêuticos, adversos e colaterais) semelhantes aos do indivíduo doente*. Dessa forma, estaríamos utilizando o efeito rebote das drogas modernas no sentido curativo.

Exemplificando esse possível uso ‘*off label*’ das inúmeras classes de fármacos modernos segundo o princípio homeopático, dezenas de drogas que apresentam aumento da pressão arterial como efeito primário (adalimumabe, ciclosporina, dopamina, drogas anti-inflamatórias, etc.) poderiam ser utilizadas homeopaticamente para tratar a hipertensão arterial, *desde que os demais efeitos patogênicos da droga apresentem semelhança com a individualidade do paciente*; drogas que aumentam a glicemia (amprenavir, corticotropina, diazoxide, estrógenos, etc.), poderiam ser empregadas homeopaticamente para tratar a hiperglicemia ou diabetes; drogas que causam inflamação da mucosa gástrica (abacavir, anti-inflamatórios, carbidopa, cilostazol, etc.), poderiam ser empregadas homeopaticamente para tratar as gastrites e úlceras gástricas; drogas que causam reações alérgicas (antibióticos, antifúngicos, insulinas, etc.), poderiam ser empregadas homeopaticamente para tratar as alergias; drogas que causam imunossupressão (ciclosporinas, corticosteroides, imunossupressores, etc.), poderiam ser empregadas para estimular o sistema imunológico de pacientes imunossuprimidos; drogas que causam distúrbios na atenção/concentração (amantadina, interferons, topiramato, etc.), poderiam ser utilizadas para melhorar o déficit de atenção em crianças; Etc.

Embasado nessa premissa hahnemanniana, desde 2003 vimos propondo, de forma sistemática, o emprego dos fármacos modernos segundo o princípio de cura homeopático. [14-20]

Para que essa proposta pudesse ser aplicada, foi elaborada uma “*Matéria Médica Homeopática dos Fármacos Modernos*”, agrupando todos os efeitos primários (efeitos terapêuticos, adversos e colaterais) de 1.250 drogas “alopáticas” descritos na Farmacopeia

Americana (*The United States Pharmacopeia Dispensing Information, USP DI*, 2004), conforme a disposição dos capítulos das matérias médicas homeopáticas tradicionais.

Como segundo passo, a fim de facilitar a *seleção do medicamento homeopático individualizado (semelhança com a totalidade de sintomas do paciente)*, premissa indispensável à segurança e ao sucesso terapêutico do tratamento homeopático, foi elaborado um “*Repertório Homeopático dos Fármacos Modernos*”, dispondo os sintomas e seus respectivos medicamentos de forma análoga aos repertórios homeopáticos clássicos.

Intitulado “*Novos Medicamentos Homeopáticos: Uso dos Fármacos Modernos Segundo o Princípio da Similitude*”, esse projeto está dividido em três partes: (1) “*Fundamentação Científica do Princípio da Similitude na Farmacologia Moderna*”; (2) “*Matéria Médica Homeopática dos Fármacos Modernos*”; (3) “*Repertório Homeopático dos Fármacos Modernos*”.

A fim de que todos tenham acesso a essa proposta, essas três obras, perfazendo um total de milhares de páginas, estão disponibilizadas num website bilíngue (Português e Inglês) [21], de fácil e livre acesso (basta cadastrar e-mail, nome e profissão para receber uma senha), permitindo que esse protocolo clínico seja analisado e utilizado por homeopatas de todos os países: <http://www.novosmedicamentoshomeopaticos.com>.

No entanto, para que esse método seja incorporado à rotina homeopática, *será necessária a união da classe homeopática em torno dessa proposta*, com a participação dos *clínicos* na aplicação terapêutica e na descrição dos resultados (casos clínicos), dos *farmacêuticos* na produção dos medicamentos dinamizados e dos *pesquisadores* na elaboração de protocolos de pesquisa.

Referências

1. Hahnemann S. Organon da arte de curar, 6ª ed. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann; 1995.
2. Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998.
3. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *British Homeopathic Journal*. 1999; 88(3): 112-20.
4. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy*. 2006; 95(4): 229-236.
5. Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007; 96(1): 67-68.
6. Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007; 96(2): 135-137.
7. Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? *Homeopathy*. 2009; 98(2): 114-121.

8. Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2010; 99(4): 255-262.
9. Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. *Homeopathy*. 2011; 100(3): 148-156.
10. Teixeira MZ. Antiresorptive drugs (bisphosphonates), atypical fractures and rebound effect: new evidence of similitude. *Homeopathy*. 2012; 101(4): 231-242.
11. Teixeira MZ. Immunomodulatory drugs (natalizumab), worsening of multiple sclerosis, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2013; 102(3): 215-224.
12. Teixeira MZ. Efeito rebote dos fármacos modernos: evento adverso grave desconhecido pelos profissionais da saúde. *Rev Assoc Med Bras*. 2013; 59(6): 629-638.
13. Teixeira MZ. Similia similibus curentur: o princípio de cura homeopático fundamentado na farmacologia moderna. *Rev Med (São Paulo)*. 2013; 92(3): 183-203.
14. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses*. 2003; 60(2): 276-283.
15. Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy*. 2005; 94(4): 265-266.
16. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy*. 2011; 100(4): 244-252.
17. 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): 338-352.
18. Teixeira MZ. Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio de cura homeopático. *Rev homeopatia (São Paulo)*. 2012; 75(1-2): 36-53.
19. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med*. 2013; 5(3): 270-278.
20. Teixeira MZ. Similitude and rebound effect of drugs: scientific evidence and therapeutic application. *Homoeopathic Links*. 2014; 27(2): 105-107.
21. Teixeira MZ. Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira; 2010. 3v. <http://www.novosmedicamentoshomeopaticos.com>.