

PARKINSONISMO INDUZIDO POR FLUNARIZINA

FLUNARIZINE-INDUCED PARKINSONISM

DANIEL RIANI GOTARDELO^{1*}, LEONARDO ENNES CARRILHO², LAÍS CORREA RENHE³, ANA LUÍZA FERREIRA NEIVA MOREIRA³

1. Médico especialista em Medicina de Família e Comunidade, professor adjunto do curso de Medicina do IMES/Univaço - Ipatinga, MG. Mestre em Farmacologia Clínica (UFC); 2. Médico especialista em Medicina de Família e Comunidade, preceptor e supervisor do Estágio em Atenção Primária à Saúde do curso de Medicina do IMES/Univaço - Ipatinga, MG; 3. Médicas.

* Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES)/Univaço. R. João Patrício Araújo, 179, Veneza I, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-314. danielriani@famevaco.br

Recebido em 07/05/2014. Aceito para publicação em 14/05/2014

RESUMO

O parkinsonismo induzido por drogas é um tipo de parkinsonismo secundário. Caracterizado por alterações neuroquímicas que interferem nos núcleos da base, a desordem pode provocar tremores, bradicinesia, depressão, diminuição da memória, alterações do sono e distúrbios do sistema nervoso autônomo. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos e o tratamento inclui a suspensão da droga e introdução de um antiparkinsoniano. Os autores descrevem um caso de parkinsonismo induzido por antivertiginoso e alertam quanto à prescrição indiscriminada de medicamentos dessa classe quando o paciente se apresenta com tontura, queixa frequente nas consultas médicas.

PALAVRAS-CHAVE: Parkinsonismo, fármaco, flunarizina.

ABSTRACT

Drug-induced Parkinsonism is a type of secondary Parkinsonism. Characterized by neurochemical changes that affect the basal ganglia, the disorder can cause tremors, bradykinesia, depression, memory impairment, sleep disturbances and disorders of the autonomic nervous system. Diagnosis is based on clinical criteria and treatment involves drug withdrawal and introduction of antiparkinsonian. The authors describe a case of flunarizine induced parkinsonism and warn about the indiscriminate prescription of drugs of this class when the patient presents with dizziness, frequent complaint in medical consultations.

KEYWORDS: Parkinsonism, drug, flunarizine.

1. INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de parkinsonismo secundário induzido por drogas ocorreram após o início da prescrição dos neurolépticos, em 1950. Posteriormente diversos medicamentos foram relacionados a essa morbidade, cujo efeito farmacológico principal é o bloqueio de receptores dopaminérgicos encefálicos, acarretando alterações de neurotransmissores nos núcleos da base. Essas estruturas têm funções fundamentais na execução de atos motores complexos e sua disfunção é caracterizada pela

tríade rigidez, tremor e bradicinesia. Instabilidade da marcha, humor depressivo e alterações cognitivas também podem ocorrer^{1,2}.

O parkinsonismo induzido por drogas é mais prevalente em mulheres idosas e geralmente é subdiagnosticado. Alguns estudos mostram prevalência de 20 a 37% dos casos de síndrome parkinsoniana, constituindo a segunda causa desta condição clínica^{3,4}.

Em ordem decrescente de potencial indução do parkinsonismo, citam-se os neurolépticos (haloperidol, clorpromazina, risperidona, quetiapina), anti-hipertensivos (reserpina e alfametildopa), bloqueadores dos canais de cálcio com antagonismo dopaminérgico (flunarizina, cinarizina, verapamil), antieméticos (metoclopramida), anticonvulsivantes e estabilizadores do humor (ácido valpróico, lítio). Outros fármacos com menor potencial de risco são imunossuppressores, antivirais, antifúngicos, antidepressivos, antibióticos, hormônios e estatinas¹.

Dentre esses medicamentos, destacam-se a flunarizina e a cinarizina, por serem prescritos comumente para pacientes que consultam com relato de tontura. Esta é uma queixa frequente na população idosa e sua prevalência cresce significativamente com o avançar da idade⁵.

2. RELATO DE CASO

O Paciente do gênero feminino, 72 anos, com história de tremor no queixo e em membro superior direito (MSD) ao repouso, além de tontura e tropeços frequentes, iniciados há oito meses. Fazia consultas periodicamente pela queixa de tontura e recebeu o diagnóstico de labirintopatia há dez anos, quando iniciou o uso intermitente do antivertiginoso flunarizina na dose de 10 mg/dia. Negava disfagia, sialorréia, alteração de caligrafia e da voz, retraimento social, irritabilidade e sintomas depressivos. Ao interrogatório medicamentoso, informava também uso de Clonazepam 2 mg/dia e negou uso de antivertiginosos nos últimos 30 dias. História familiar negativa para síndromes parkinsonianas. Ao exame físi-

co, não foram observadas rigidez muscular, bradicinesia, alteração da marcha e diminuição do piscar de olhos. Pêndulos de membros superiores preservados, teste índice-nariz negativo e não havia flexão de tronco ao deambular. Tomografia computadorizada (TC) de crânio não revelou alterações. Pela possibilidade de ocorrência de parkinsonismo induzido por drogas, a flunarizina foi suspensa definitivamente, sendo introduzido o anticolinérgico biperideno (1 mg a cada 8 horas). Após trinta dias de tratamento, a paciente retornou com persistência dos tremores e boa tolerância ao biperideno, situação que permitiu o aumento da dose do mesmo para 2 mg de 8 em 8 horas. Após sessenta dias do aumento de dose do anticolinérgico, a paciente retornou com remissão completa dos tremores e discreta piora da tontura, recebendo redução gradual da dose do biperideno e introdução de betaistina, antivertiginoso antagonista dos receptores H3 utilizado no tratamento prolongado das crises vertiginosas de origem labiríntica e que não apresenta efeitos adversos extrapiramidais⁶.

3. DISCUSSÃO

O parkinsonismo induzido por drogas é uma das causas mais comuns de sintomas parkinsonianos, manifestando-se quando drogas bloqueiam receptores dopaminérgicos no sistema nervoso central (SNC) e reduzem a dopamina estriatal a pelo menos 20% do seu nível normal^{7,8}. A incidência desse evento aumenta com a idade, é mais frequente em mulheres e os medicamentos mais frequentemente envolvidos em sua etiologia são: ácido mefenâmico, amiodarona, metildopa, derivados fenotiazínicos (clorpromazina, trifluoperazina, etc.) butirofenonas (haloperidol, etc.), carbonato de lítio, metoclopramida, reserpina, flunarizina e cinarizina⁹⁻¹¹.

A neurotoxicidade pela flunarizina, utilizada crônica e recorrentemente pela paciente, parece ser multifatorial, uma vez que ela apresenta ação antidopaminérgica em neurônios pré e/ou pós-sinápticos e também pode interferir nos sistemas de neurotransmissão modulados pelo cálcio^{8,12}.

Pelo fato de os achados clínicos do parkinsonismo induzido por drogas serem indistinguíveis daqueles vistos na Doença de Parkinson Idiopática (DPI), alguns aspectos podem ser considerados no diagnóstico diferencial, confirmando que a história clínica é de fundamental importância para um diagnóstico acurado (Quadro 1)¹³. São seis os critérios diagnósticos para parkinsonismo induzido por drogas: (1) tratamento prévio com flunarizina ou droga com ação antidopaminérgica; (2) sintomas iniciados após o tratamento com a droga; (3) características clínicas compatíveis com parkinsonismo; (4) ocorrência em idosa, (5) exclusão de outras formas de parkinsonismo e (6) remissão dos sintomas após a retirada da flunarizina ou anti-dopaminérgico^{14,15}.

Quadro 1. Alguns aspectos clínicos do parkinsonismo induzido por drogas e da DPI⁷

| Características | Parkinsonismo induzido por drogas | DPI |
|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Sintomas iniciais | Simétricos | Assimétricos |
| Apresentação | Aguda/subaguda | Crônica |
| Evolução com o tratamento | Reversível | Progressiva |
| Resposta à levodopa | Pequena/pobre | Marcante |
| Outros sintomas | discinesia orofacial, acatisia | ----- |
| Gênero | Mais comum em mulheres | Mais comum em homens |
| Freezing ("congelamento" da marcha) | Incomum | Comum |

Deve-se ter o conhecimento ainda, de que os sintomas de um parkinsonismo induzido por drogas poderão persistir por um tempo considerável, sendo o prognóstico desses pacientes variável de acordo com três cenários: (1) recuperação completa: situação encontrada em 70% dos casos; (2) persistência dos sintomas (mesmo após a retirada da droga), pela possibilidade do parkinsonismo induzido por drogas “desmascarar”/revelar uma DPI: ocorrência em 5-15% dos casos; (3) reaparecimento dos sintomas após um período de recuperação (em média, 11 meses), explicado pela possibilidade do parkinsonismo induzido por drogas anteceder a DPI: caso descrito em 5 entre 95 pacientes acompanhados. É essencial, portanto, que se estabeleçam critérios rígidos para o diagnóstico de DPI e parkinsonismo induzido por drogas^{1,9,16,17}.

4. CONCLUSÃO

Em nosso caso, a suspeita clínica de parkinsonismo induzido por drogas se confirmou pelos critérios diagnósticos literários, com melhora clínica após interrupção de antivertiginoso e administração de anticolinérgico. O presente trabalho objetiva alertar cautela na prescrição de antivertiginosos em pacientes com queixa de tontura.

REFERÊNCIAS

- [1] Bohlega SA, Al-Foghom NB. Drug-induced Parkinson's Disease: a clinical review. *Neurosciences (Riyadh)* 2013; 18(3):215-21.
- [2] Fontanari JL. Efeito colateral da flunarizina: Parkinsonismo grave. *Arq Neuro-Psiquiatr* 1989; 47(3):352-4.
- [3] Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, *et al.* Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999; 52(6):1214.
- [4] Barbosa, MT. Prevalência da doença de Parkinson e outros tipos de parkinsonismo em idosos: estudo de Bambuí. Tese apresentada

a Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia para obtenção do grau de Doutor. São Paulo, 2005. 86p.

- [5] Moraes AS, Soares WJS, Rodrigues RAS, et al. Tontura em idosos da comunidade: estudo de base populacional. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011; 77(6):691-9.
- [6] Ganança, MM, Caovilla, HH. Betaistina no tratamento das labirintopatias. *Rev Bras Med* 2001; 58(10):783-8.
- [7] Fabiani G, Pastro PC, Froehner C. Parkinsonism and other movement disorders in outpatients in chronic use of cinnarizine and flunarizine. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2004; 62(3b):784-8.
- [8] Marsden CD, Jenner P. The pathophysiology of extrapyramidal side effects of neuroleptic drugs. *Psychol Med* 1980; 10:55-72.
- [9] Trevisol-Bittencourt PC. Flunarizina induzindo parkinsonismo. *Arq Catarin Med* 1990; 19(1):81-4.
- [10] Thanvi, B, Treadwell, S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J* 2009; 85:322-6.
- [11] Parkinson's Disease Society of the United Kingdom. Drug-Induced Parkinsonism, 2004. Available from: <http://www.housingcare.org/downloads/kbase/2597.pdf>.
- [12] Mangone CA, Herskovits E. Extrapyramidal and depressive side reactions with flunarizine and cinnarizine. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1989; 52:288-9.
- [13] López-Sendón, JL, Mena, MA, Yébenes, JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Drugs Aging* 2012; 29(2):105-18.
- [14] Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 1984; 2:1082-3.
- [15] Teive, HAG, Munhoz, RP, Ferraz, HB. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: 25 years of de Melo-Souza's Syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3-B):957-9.
- [16] Ferraz, HB, Borges, V. Doença de Parkinson. *Rev Bras Med* 2002; 59(4):207-19.
- [17] Mena, MA, Yébenes, JG. Drug induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5(6):759-71.

The logo for BJSCR (Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research) features the letters 'BJSCR' in a bold, yellow, sans-serif font. The letters are set against a dark, circular background that has a subtle glow or shadow effect, making the text stand out prominently.