

EFEITO COLATERAL DA FLUNARIZINA: PARKINSONISMO GRAVE

JULIANO LUIS FONTANARI *

RESUMO — O autor relata oito casos de pacientes com parkinsonismo ou síndrome de Parkinson graves, limitantes para a vida produtiva, com desaparecimento dos sintomas após a suspensão da flunarizina, exceto num caso, no qual apenas houve melhora. Objetiva claramente alertar para este efeito colateral, suspeitando que deva ser grande o número de pacientes tratados como apresentando doença de Parkinson, em uso da flunarizina.

Adverse reaction to flunarizine: severe parkinsonism.

SUMMARY — The author describes the cases of eight patients with severe Parkinson syndrome who had their symptoms vanished after suspension of flunarizine, except for one case whose symptoms remitted partially. The author intention is clearly to alert to this unfavorable reaction, since there may be a lot of patients treated like having Parkinson disease in use of flunarizine.

Desde há alguns anos temos observado casos de síndrome de Parkinson caracterizada pela tríade rigidez, bradicinesia e tremor ou com um ou dois sinais ausentes, parkinsonismo, associado ao uso de flunarizina. Os contatos com representantes comerciais, no início, para obter bibliografia mais adequada sobre o fármaco, já que nas bulas consta como efeito colateral 'ataxia' e, depois, para o alerta das graves complicações da medicação, não surtiram efeito. Nos últimos meses nos impressionou sobremaneira encontrar a flunarizina indicada na enxaqueca. De fato, a literatura ainda experimentalmente considera seu uso como 'anti-iskêmico', anti-oxidante, anti-convulsivante coadjuvante para o tratamento de crises parciais e generalizadas, anti-enxaquecoso e potencializador da vincristina no tratamento do melanoma. Todas as indicações desse derivado piperazínico decorreriam de seu antagonismo específico dos canais de cálcio^{3,5}. Recentemente descrevem-se também efeitos anti-dopaminérgicos neuroendócrinos da flunarizina². Curiosamente, encontramos apenas uma descrição⁴, também recente, de efeitos extrapiramidais da flunarizina, entre os quais predomina o parkinsonismo. Finalmente, o fato de que 4 de nossos casos estavam em tratamento neurológico pela iatrogenia à qual se adicionava mais uma, o devastador diagnóstico de doença de Parkinson e suas implicações medicamentosas, motivou-nos a este relato.

CASUÍSTICA

Optamos por tabular os dados relevantes acerca dos 8 pacientes (Tabelas 1 e 2).

Trabalho realizado no consultório do autor: *Neurologista, Mestre em Linguística e Letras (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul).

Caso	Nome	ID	SX	TUF	TIS	TNR	AN?	Sinais	MUF
1	MPS	62	F	18	6	3	Não	R + B	V OTS
2	VCA	65	F	12	4	5	Não	R + B	V IVB ?
3	ATF	68	F	10	2	4	Não	R + B	V IVB ?
4	IA	62	F	30	24	R	Sim	R + B + T	V IVB
5	MLE	63	F	24	18	3	Sim	R + B + T	V IVB
6	TSF	55	F	11	4	—	Sim	R + B	V ANS ?
7	FPR	60	F	09	3	6	Não	R + B + T *	V ?
8	JER	63	F	18	6	6	Sim	R + B	V OSC

*Tabela 1 — Dados principais das observações. ID, idade (em anos). SX, sexo. TUF, tempo em meses de uso do fármaco. TIS, tempo em meses do início dos sintomas. TNR, tempo em semanas necessário para a recuperação admitindo-se alguns transtornos residuais. O caso 4, 10 meses após, permanecia com rigidez e tremor residuais, melhorados em cerca de 50%. O caso 6 estava tomando carbidopa, por apresentar 'Parkinson' que, suspensa, em 5 meses seguia assintomática. AN?, estava em acompanhamento neurológico? R, rigidez. B, bradicinesia. T, tremor. * Este caso apresentava um sinal bastante bizarro: o aumento da fenda palpebral, tendo sido polii-investigada para doença de Graves. Em todos os casos, exceto o 4, a rigidez e o tremor eram limitantes para a vida útil produtiva mas não para os cuidados pessoais e o tremor, quando ocorreu, foi desproporcionalmente menos saliente que a rigidez e a bradicinesia. MUF, motivo do uso da flunarizina. V, vertigem. OTS, otosclerose. IVB, insuficiência vértebro-basilar. ANS, ansiedade. As doses utilizadas foram as convencionais, variáveis de 20 a 30 mg no início do tratamento e depois 5 a 10 mg como manutenção; nenhum dos pacientes usou-a sistematicamente, mas sim frequentemente, numa média de 5 doses por semana.*

	Idade	TUF	TIS	TNR
Média	62,25	16,50	8,38	4,50
Variância	14,21	56,00	65,13	1,90
Desvio padrão	3,77	7,48	8,07	1,38

Tabela 2 — Análise dos dados: médias, variâncias e desvios padrões das variáveis relevantes. As correlações lineares de Pearson entre a idade de um lado e o tempo de uso do fármaco, o tempo desde o início dos sintomas e o tempo necessário para a recuperação, de outro lado, não são significativas, sendo a principal limitante o pequeno número de sujeitos. As correlações entre quaisquer das demais variáveis também não são significativas, exceto a correlação entre o tempo de uso do fármaco e o tempo do início dos sintomas ($r = 0,95$; $p < 0,01$).

COMENTARIOS

Salta aos olhos que o parkinsonismo desses pacientes só ocorreu em mulheres com média de idade de 62 anos e que usaram o fármaco por longos períodos (em média 16 meses). A sintomatologia foi de instalação tão insidiosa quanto na doença de Parkinson. Predominaram a rigidez e a bradicinesia, que já aparecem depois do oitavo mês de uso. A literatura confirma que parecem ser necessários prazos longos para o desenvolvimento do quadro pois Caers e Amery¹ usaram o fármaco por três meses na prevenção da enxaqueca, com bons resultados e não tiveram efeitos colaterais. O fato de o tempo de uso ser o dobro do tempo do início dos sintomas, quer dizer, as pacientes seguiram com o uso do fármaco, embora o devastador transtorno de suas vidas aponta com clareza a dificuldade que tivemos em reconhecer sua etiologia iatro-

gênica. A correlação significativa e positiva entre o tempo de uso do fármaco e o tempo do início dos sintomas nos leva à conclusão irrelevante de que quanto mais tempo a droga foi usada, mais tempo de sintomas têm os sujeitos indicando, isto sim, uma tolerância excessiva de parte das pacientes com os seus sintomas e uma abordagem clínica insuficiente de nossa parte, com o fracasso do diagnóstico precoce do efeito colateral. Parece-nos que tal decorre de dois fatos: (1) a confusão gerada pelo uso de um fármaco que produz parkinsonismo e síndrome de Parkinson, indicado principalmente por 'vertigens', na mesma faixa etária de início da doença de Parkinson; o outro (2) é o desconhecimento de sua biofarmacologia, que não é facilmente acessível.

Ilustrando esses aspectos, salientamos que um dos colegas que acompanhou o caso 5 'suspeitou que o Parkinson se devesse a clonidina', mas não à flunarizina. Finalmente, por curioso, comentamos que no caso 7 a droga foi indicada por filho médico para ambos os pais, aparentemente 'para prevenir vertigens e aumentar o fluxo sanguíneo cerebral' que a usaram juntos por 9 meses, mas apenas a paciente desenvolveu a complicação. Quer dizer, ao clínico desavisado, não ocorrerá que o quadro possa ter sua etiologia numa droga que ambos usaram até então, aparentemente bem entendido, sem problemas. O caso 4 nos ensinou que o quadro não se esbate com a reposição de dopamina, se na sua vigência se mantiver a flunarizina, pois esta paciente apresentava a atipia de discinesia buco-facial com 375mg/dia, junto de rigidez intensa. Indicamos para os casos 1, 2, 3, e 7, tri-hexifenidil, em doses variáveis (máxima de 6 mg/dia), nunca por mais de 14 dias mas, como nos mostram os casos 5 e 8, a tentativa não parece ter importância para a evolução para a melhora.

Especialmente na vigência de parkinsonismo vale recitar as seguintes normas (1) cautelosamente definir junto com o paciente e seus familiares todas as medicações que efetivamente usa, devendo estar atentos para o fato de que ele tenderá a omitir uma medicação que usa diariamente há meses, especialmente se estiver deprimido, coisa comum nessa idade, a idade das perdas maiores, ou porque 'trata-se de medicação muito necessária, pois é para a esclerose, que até já está no Parkinson'; (2) o passo seguinte é tentar, dentro do possível (e frequentemente é mais possível que impossível), suspender-las todas; finalmente, o mais importante é quando temos de dar mão a palmatória (3) evitar o uso de fármacos cuja biofarmacologia não esteja descrita com a transparência desejável, devendo ter em mente que é próprio de nosso momento que 'fármacos cuja biofarmacologia não é transparente' sejam facilmente encontrados, pouco impondo a devastação que ocasionam. Nosso estudo tem a limitação do pequeno número de casos, mas acreditamos que é grande o número de pacientes tidos como apresentando doença de Parkinson mas que, na verdade apresentam um efeito colateral da flunarizina

Agradecimentos — Aos Drs. Antônio Carlos Xerxenesky, Ivan Carlos Antonello e Luiz Carlos Grossi, que encaminharam para avaliação respectivamente os casos 4, 5 e 7, pela autorização deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Caers I, Amery W — Migranebehandlung mit Flunarizin Therapiewoche 34:5668, 1984.
2. Cortelli P, Santucci M, Righetti F, Pirazzoli P, Albani F, Baruzzi A, Sacquegnia T, Acciari E — Neuroendocrinological evidence of an anti-dopaminergic effect of flunarizine. Acta Neurol Scand 77:354, 1988.
3. Gelves HJ — Calcium-channel blockers in the treatment of migraine. Am J Cardiol 55:139, 1985.
4. Micheli F, Pardal MF, Gatto M, Torres M, Paradiso G, Parera IC, Giannula R — Flunarizine and cinnarizine-induced extrapyramidal reactions. Neurology 37:881, 1987.
5. Peroutka SJ — The pharmacology of calcium channel antagonists: a novel class of anti-migraine agents. Headache 23:278, 1983.