

## PARKINSONISMO INDUZIDO PELA FLUNARIZINA

### A PROPÓSITO DE UM CASO

IVANILTON GALHARDO \*, MARCOS OTAVIO DE M. COUTINHO \*\*,  
ELIEDNA S. DE ALBUQUERQUE \*\*\*, LILIANNY DE O. MEDEIROS \*\*\*

---

**RESUMO** — Os autores registram o caso de uma paciente com parkinsonismo induzido pela flunarizina. Ressaltam um aspecto importante, relacionado ao tremor, que assumia características wilsonianas quando realizava a prova índice-nariz. A depressão foi sintoma importante. A cura se efetivou pela retirada da droga e pelo uso de levodopa e de tremaril por período de três meses.

**PALAVRAS-CHAVE:** parkinsonismo, flunarizina, intoxicação por drogas.

**Parkinsonism induced by flunarizine: case report.**

**SUMMARY** — The authors report the case of a female patient with parkinsonism induced by flunarizine, and refer the tremor to be of parkinsonian and also of wilsonian type. Cure was observed within three months, after withdrawal of flunarizine, and the use of L-dopa and biperiden.

**KEY WORDS:** parkinsonism, flunarizine, drug intoxication.

---

Nos últimos anos vêm sendo observados quadros clínicos de síndrome parkinsoniana induzida pelo uso da flunarizina. Trata-se de droga largamente utilizada no tratamento de síndromes isquêmicas, encefálicas e periféricas, especialmente labirínticas. Mais recentemente, tem sido utilizada no tratamento profilático das enxaquecas. Apresenta efeitos colaterais indesejáveis, dos quais os mais comuns são cefaléia, astenia e distúrbios digestivos tipo náuseas e epigastralgia. Na literatura, nos últimos anos, se registra ser essa droga indutora de síndrome parkinsoniana<sup>2,5,7-9,16</sup>. O nosso caso se refere a uma paciente que apresentou a síndrome durante o uso da flunarizina.

#### RELATO DO CASO

MSQT, paciente do sexo feminino, com 48 anos de idade, com tremores acentuados e generalizados, mais intensos no membro superior esquerdo (E) e na mandíbula, associados a lentidão de movimentos e rigidez muscular. Não havia qualquer queixa anterior, exceto tontura há 3 meses, que motivaram prescrição médica da flunarizina. A paciente utilizou 10 mg/dia em um total de 100 comprimidos, ou cerca de 3 meses de tratamento. Não havia história familiar da doença parkinsoniana nem uso de outros medicamentos. Ao exame constatamos intensos tremores de repouso, generalizados e mais acentuados no membro superior E e na mandíbula, de modo que a paciente batia forte os dentes entre-si, produzindo intenso ruído;

---

\* Professor Adjunto IV, Chefe do Serviço de Neurologia do Departamento de Medicina Clínica (DMC), Coordenador da Disciplina de Neurologia (DN) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN); \*\* Professor Adjunto II, DN, CCS, UFRN; \*\*\* Aluna regularmente matriculada no Curso Médico do CCS (DMC), UFRN. Aceite: 15-março-1993.

à prova índice-nariz os tremores se exacerbavam, de forma a assumirem características wilsonianas (adejar); rigidez plástica (++) ; roda denteada (++) ; marcha parkinsoniana; depressão. Usou, no início, tremaril e prolopa, esta na dose de 375 mg/dia; retiramos a flunarizina e mantivemos o tratamento prescrito. As melhoras foram progressivas de modo que, em 90 dias, encontrava-se curada.

#### COMENTARIOS

A flunarizina é, do ponto de vista bioquímico, a difenilalquilamina, potente bloqueador dos canais de cálcio. É derivado piperazínico, com ação anti-histamínica, anti-serotoninérgica e anti-dopaminérgica.

O declínio dos mecanismos de controle de entrada de cálcio na terminação nervosa pré-sináptica, associado ao declínio do conteúdo de calmodulina, próprios à idade avançada, poderiam explicar o porque dos efeitos colaterais da flunarizina sobre estruturas extrapiramidais<sup>2</sup>. Admite-se que posterior redução da neurotransmissão de bloqueadores de canais de cálcio pela flunarizina pode causar efeitos colaterais extrapiramidais<sup>2</sup>. Por outro lado, bloqueadores de canais de cálcio, pelo menos aqueles que contêm o grupo fenilalquilamina, são hábeis em competir com receptores dopamínicos D2 no estriado podendo, assim, diminuir a eficiência do sistema dopaminérgico (ação anti-dopaminérgica).

Chouza e col.<sup>6</sup> fazem referências ao aparecimento de acatisia e/ou discinesia em 5 pacientes que receberam 20 a 40 mg/dia de flunarizina; os pacientes que tomaram apenas 10 mg/dia não apresentaram esses sintomas. Isso faria acreditar serem esses efeitos colaterais decorrentes do uso de altas doses do medicamento, embora possam surgir com pequenas doses em pessoas hipersensíveis. Micheli e col.<sup>10</sup> referem não estar o aparecimento dos sintomas na dependência de doses altas, pois ocorreram com o uso de apenas 10 mg/dia. Na casuística de Bezerra e col.<sup>3</sup> as doses de flunarizina variaram de 10 a 30 mg/dia, enquanto Sá e Heinisch<sup>16</sup> utilizaram doses médias de 16 mg/dia, com variações de 10 a 40.

Da mesma forma, o efeito estaria relacionado à idade avançada, em torno dos 60 anos. Na casuística de Benvenuti e col.<sup>2</sup> as idades variaram de 63 a 88 anos, com a média de 74. Capela e col.<sup>5</sup> apresentam média de 63 anos. Dos 26 pacientes de Bezerra e col.<sup>3</sup> as idades variaram de 53 a 79 anos com média de 69. Fontanari<sup>7</sup> apresenta sua casuística de 8 pacientes, constituída apenas de mulheres, a mais jovem tendo 55 anos de idade. Sá e Heinisch<sup>16</sup> apresentam 19 casos, sendo 17 do sexo feminino e 2 apenas, do sexo masculino. Dos 19, apenas 2 tinham menos de 50 anos de idade (37 e 47) e 3, abaixo dos 60.

Nossa paciente tinha, à época do exame, 48 anos de idade, quando iniciou o seu quadro clínico e utilizando apenas 10 mg/dia de flunarizina, por período de pouco mais de 3 meses.

O surgimento dos sintomas após o início do tratamento varia de 2 dias a 10 meses<sup>5</sup>. Para Kuzuhara e col.<sup>9</sup> esses limites vão de 1 semana a 2 anos. Nossa paciente apresentou os primeiros sintomas aos 3 meses de uso da flunarizina. Do ponto de vista da retirada da droga, com ou sem a introdução de tratamento medicamentoso, optamos pela associação de ambos dada a intensidade do quadro clínico e dado que a paciente já havia iniciado tratamento com levodopa e tremaril. Conforme se verifica da observação, a paciente ficou completamente curada após mais ou menos 3 meses de tratamento, associado à suspensão da flunarizina.

Um fato curioso, refere-se à preferência pelo sexo feminino e, em nossa paciente, observamos também um fato interessante, representado pelas características do tremor que, embora visto em repouso, acentuava-se sobremaneira quando da movimentação voluntária, como na prova índice-nariz, adquirindo características típicas do tremor wilsoniano (movimento em adejar).

#### REFERÊNCIAS

1. Bamrach JS, Soni SD. Drug induced Parkinson's disease. *Lancet* 1987, 2:1031.
2. Benvenuti F, Baroni A, Bandinelli S, Ferrucci L, Corradetti R, Pantaleo T. Flunarizine-induced parkinsonism in the elderly. *J Clin Pharmacol* 1988, 28:600-608.

3. Bezerra JMP, Andrade LAF, Ferraz HB, Arouca EM, Gonçalves SA, Borges V, Mendes MF. Síndrome parkinsoniana induzida pela flunarizina e cinarizina. *Arq Neuropsiquiatr* 1988, 46(Supl):348.
4. Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet* 1983, 2:1457.
5. Capela D, Laport JR, Caste JM, Tristan C, Cos A, Olivas FJM. Parkinsonism, tremor and depression induced by flunarizine. *Br Med J* 1988, 297.
6. Chouza C, Scaramelli A, Caamano JL, De Medina O, Romero S, Aljanati R. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1986, 1303-1304.
7. Fontanari JL. Efeito colateral da flunarizina: parkinsonismo grave. *Arq Neuropsiquiatr* 1989, 47:352-354.
8. Hefner R, Fischer PA. Zunahme der Parkinson-symptomatik unter Kalzium-antagonisten. *Nervenartz* 1989, 60:3187-3188.
9. Kuzuhara S, Kohara N, Onkawa Y, Fuse S, Yamanouchi H. Parkinsonism and akathisia induced by flunarizine, a calcium entry blockade: report of 31 cases. *Rinsho Shinkeigaku* 1989, 29:681-686.
10. Micheli FE, Pardal MF, Gatto M, Torres M, Paradiso G, Parera IC, Giannula R. Flunarizine and cinarizine induced extrapyramidal reactions. *Neurology* 1987, 37:881-884.
11. Micheli FE, Pardal MM, Giannula R, Gatto M, Parera I, Paradiso G, Torres M, Pikielny R, Pardal J. Movement disorders and depression due to flunarizine and cinarizine. *Mov Disord* 1989, 4:139-146.
12. Ogawa N, Asanuma M, Takayama H, Sato H, Nukina I. Effect of flunarizine hydrochloride on striatal D-2 dopamine receptors. *Rinsho Shinkeigaku* 1990, 30:1221-1226.
13. Pereira JS, Bertolucci HP, Ferraz HB, Andrade LAF. A study on the action of two calcium channel blockers (verapamil and flunarizine) upon an experimental model of tardive dyskinesia in rats. *Arq Neuropsiquiatr* 1992, 50:263-268.
14. Petri H, Leufkens H, Naus J, Silkens R, van Hessen P, Urquhart R. Rapid method for estimating the risk of acutely controversial side effects of prescription drugs. *J Clin Epidemiol* 1990, 43:433-439.
15. Ross RT. Drug-induced parkinsonism and other movement disorders. *Can J Neurol Sci* 1990, 17:155-162.
16. Sá PND, Heinisch LMM. Parkinsonismo induzido pela flunarizina. *Arq Neuropsiquiatr* 1989, 47:471-473.
17. Tipton KF. Biochemical aspects of drug-induced Parkinson's disease. *Bioch Soc Trans* 1990, 18:129-131.
18. Wilson JA, MacLennam WJ. Drug induced parkinsonism in elderly patients. *Age and Ageing* 1989, 18:208-210.