

## Relato de Parkinsonismo induzido por Cinarizina: reflexões sobre uma Iatrogenia

LUCAS MELLO PIONER\*

**Resumo – Introdução:** Parkinsonismo é um dos distúrbios do movimento mais comuns em idosos, com prevalência estimada em 1 a 2% das pessoas acima de 65 anos de idade.

**Objetivo:** Apresentar um relato de caso de Parkinsonismo induzido pelo uso continuado do medicamento Cinarizina, a partir de uma discussão com a literatura. **Metodologia:** Após uma revisão crítica da literatura pertinente ao tema, aborda-se o caso em questão sob a perspectiva da Atenção Primária à Saúde, operacionalizada por meio das equipes municipais da Estratégia de Saúde da Família. **Resultados:** São discutidos aspectos relacionados à obscura relação entre as políticas públicas de saúde e o complexo industrial do setor. Atenção especial é dedicada aos peculiares conflitos éticos estabelecidos entre os laboratórios farmacêuticos e os prescritores de medicamentos, perceptíveis já durante a graduação universitária. **Conclusões:** Na atualidade, a principal causa da alta prevalência de Parkinsonismo é iatrogênica, devido à prescrição abusiva de drogas neurotóxicas. Ademais, o poder público, em suas três esferas de governo, é omissivo e conivente com tal situação, ao permitir que dificuldades relacionadas ao acesso e à inclusão contribuam de modo decisivo para o agravamento das condições de saúde da já carente e maltratada população brasileira.

**Palavras-chave:** Cinarizina; Erros Médicos; Iatrogenia; Parkinsonismo Induzido por Drogas.

**Abstract – Introduction:** Parkinsonism is one of the most common movement disorders in elderly, with an estimated prevalence of 1-2% of people over 65 years age.

**Objective:** To present a case report of Parkinsonism induced by the continued use of Cinnarizine, from a discussion with literature. **Methods:** After a critical review of the literature concerning the matter, discusses the case in question from the perspective of Primary Health Care, operated by local teams of the Family Health Strategy. **Results:** We discuss aspects related to the obscure relationship between the Public Health Policies and health industrial complex. Special attention is devoted to the peculiar ethical conflicts between the established pharmaceutical companies and drug prescribers, already noticeable during the undergraduate degree. **Conclusions:** Currently, the main cause of high prevalence of iatrogenic Parkinsonism is due to abuse of prescription of neurotoxic drugs. Moreover, the government, in its three spheres, is silent and complicit with this situation by allowing difficulties related to access and inclusion contribute decisively to the deterioration of the health of Brazilian population, already poor and mistreated.

**Key words:** Cinnarizine; Medical Errors; Iatrogeny; Drug-induced Parkinsonism.



\* LUCAS MELLO PIONER é médico sanitário, médico de família e comunidade, médico do trabalho e mestrando em saúde coletiva.

## Introdução

O diagnóstico sindrômico de Parkinsonismo (PK) costuma ser definido como a presença de dois ou mais dos seguintes achados cardinais: tremor, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. Sua confirmação é estabelecida pelo quadro clínico característico, sendo dispensável a utilização de exames complementares (TEIVE, 1998; SEKEFF-SALEM e BARBOSA, 2007).

Coube a James Parkinson (1755-1824), célebre médico generalista britânico, a descrição da clássica síndrome que mais tarde levaria seu nome. Em um ensaio publicado em 1817, apresentou seis casos de pacientes com o que chamou de paralisia agitante, cuja causa foi considerada idiopática (TEIVE, 1998; CARDOSO et al, 1998).

Nascido e criado sob influência dos ideais da Revolução Francesa, o referido médico teve destacada atuação política e intelectual que confrontava as forças hegemônicas da Londres de sua época. Escrevendo sob o pseudônimo de *Old Hubert*, manifestava sua insatisfação com o governo corrupto e tirano da coroa britânica (PARKINSON, 1955; TYLER e TYLER, 1986).

A doença de Parkinson Idiopática (DPI) é um dos distúrbios do movimento mais encontrados na população idosa, representando até 70% dos pacientes que visitam os grandes centros de distúrbios do movimento em todo o mundo. Sua prevalência tem sido estimada entre 85 e 200 casos por 100.000 pessoas e tende a aumentar com a idade, ocorrendo em torno de 1 a 2% das pessoas acima de 65 anos. Ocorre em todos os grupos étnicos e distribui-se de forma praticamente igualitária em ambos os sexos

(CARDOSO et al, 1998, TEIVE et al, 2004).

A respeito da síndrome motora que caracteriza o PK, resulta da destruição maciça dos neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal resultando na redução das concentrações de dopamina (DA) estriatal e, conseqüentemente, em menor excitação talâmica do córtex motor. O grau de depleção da DA estriatal encontra-se associado à severidade da doença. Para o aparecimento dos sintomas característicos do PK é necessário que haja perda de 80-85% dos neurônios nigrais e que a depleção da DA estriatal seja de 80% aproximadamente. A duração do período subclínico do PK pode variar de 1 a vinte anos, durante o qual as concentrações de DA encontram-se diminuídas, porém ainda não o suficiente para que as manifestações clínicas ocorram (AMINOFF, 2002; ALVAREZ e EVIDENTE, 2008).

O processo degenerativo tem lugar nos neurônios pigmentados do mesencéfalo, sendo mais evidente na porção compacta da substância negra (SNC) e no locus coeruleus. Histologicamente, a lesão na SNC pode ser definida pela presença dos corpos de Lewy, uma inclusão citoplasmática eosinofílica intraneuronal localizada nos núcleos aminérgicos e colinérgicos, e pela perda da pigmentação dos neurônios da substância negra. Também é comum ocorrer perda neuronal no globo pálido e putâmen (AMINOFF, 2002; ALVAREZ e EVIDENTE, 2008).

Outros neurotransmissores, como a norepinefrina, também sofrem depleção, com conseqüências clínicas ainda indefinidas, mas que talvez contribuam para a depressão, disautonomia e alteração das funções neuroendócrinas (AMINOFF, 2002).

As perdas de células neuronais e de neurotransmissores expostas acima foram originalmente descritos para explicar a fisiopatologia da DPI, mas podem aplicar-se perfeitamente a todas as outras causas de PK. De fato, apesar de haver algumas diferenças nos mecanismos causais de acordo com cada etiologia, o resultado final é o mesmo: redução estriatal da função dopaminérgica.

Quase dois séculos após os relatos do Dr. Parkinson, as etiologias da síndrome parkinsoniana têm se modificado muito, com destaque recente para o surgimento de casos decorrentes de intoxicações medicamentosas. Na verdade, com o atual conhecimento da fisiopatologia da doença, pode-se supor que qualquer substância que diminua a concentração de dopamina estriatal tem o potencial de desencadeá-la (ALVAREZ e EVIDENTE, 2008).

Embora os primeiros relatos imputassem a iatrogenia ao uso indiscriminado de neurolépticos, recentemente cresce o número de autores que denunciam seu aparecimento com o uso continuado de cinarizina e flunarizina. Estas duas medicações, com inúmeras apresentações no mercado, têm ação anti-dopaminérgica, anti-colinérgica e anti-serotoninérgica, sendo freqüente sua prescrição para o tratamento de síndromes labirínticas (BITTENCOURT, 1990; WERNECK, 2001; FABIANI et al, 2004).

O presente trabalho tem por escopo primordial apresentar um relato de caso de Parkinsonismo induzido pelo uso continuado do medicamento Cinarizina, a partir de uma discussão com a literatura, de modo a alertar a classe médica para o potencial iatrogênico intrínseco à prescrição medicamentosa, com especial destaque para o recente

aumento na freqüência de casos de Parkinsonismo induzido por flunarizina e cinarizina. Intentamos, com isso, dar subsídios à prevenção e ao diagnóstico precoce deste tipo de enfermidade.

Adicionalmente, pretendemos chamar a atenção para a precariedade da assistência à saúde prestada à população brasileira menos favorecida, sujeita às altas rotatividades da atenção básica e, simultaneamente, à morosidade dos atendimentos de média e alta complexidade.

De acordo com os pressupostos legais, o Sistema Único de Saúde (SUS) deve ser estruturado em uma rede hierarquizada e regionalizada, com tendências à municipalização dos serviços oferecidos. Nesse sentido, por se encontrarem em uma posição privilegiada, mais próxima da realidade vivenciada pelas famílias e comunidades, os profissionais que atuam nas equipes de ESF devem se constituir na principal referência e na porta de entrada preferencial para o cuidado oferecido aos usuários (BRASIL, 2006).

Cabe destacarmos ainda que, na prática cotidiana, devido aos baixos salários e às precárias condições de trabalho que lhes são oferecidas, costuma haver alta rotatividade e reduzida fixação de profissionais, de tal modo que inúmeras equipes se encontram incompletas, com destaque para a corriqueira ausência de médicos, sobretudo nos locais com infraestrutura mais precária (BRASIL, 2006).

### **Metodologia**

Trata-se de um estudo qualitativo, no qual após uma revisão crítica da literatura pertinente ao tema, aborda-se o caso em questão sob a perspectiva da Atenção Primária à Saúde, operacionalizada por meio das equipes

municipais da Estratégia de Saúde da Família.

Como aponta Minayo (1994) a pesquisa qualitativa "trabalha com o universo de significados, motivos, aspirações, crenças, valores e atitudes, o que corresponde a um espaço mais profundo das relações, dos processos e dos fenômenos que não podem ser reduzidos à operacionalização de variáveis" (MINAYO, 1994, p.21).

Devemos ressaltar, ainda, que nos estudos qualitativos é indispensável considerar que, muito mais do que descrever um objeto, busca-se conhecer trajetórias de vida, experiências sociais de sujeitos, o que implica o reconhecimento de suas histórias, valores, costumes, significados, sentimentos e experiências armazenadas (CHIZZOTTI, 1991).

### **Relato de caso**

Descreveremos, a seguir, o caso de uma paciente que desenvolveu Parkinsonismo induzido pelo uso crônico de cinarizina.

M.F.M., 56 anos de idade, senhora Do lar de origem açoriana, natural de e residente em São José/SC, cidade da região metropolitana de Florianópolis. Agenda consulta ambulatorial com médico da Estratégia de Saúde da Família (ESF). Ao ser atendida na ESF, em seu primeiro contato com o médico assistente da sua área de moradia, relata que o motivo da procura se deve à necessidade de renovação de receita de medicação anti-hipertensiva de uso contínuo (Propranolol 40 mg de 12/12 h).

Quando indagada a respeito de comorbidades, relata ser portadora de rinite alérgica sazonal, fazendo uso eventual de loratadina via oral, na dose de 10 mg/dia, por, no máximo, 07 dias.

Negava quaisquer outras doenças ou uso de medicamentos.

Ao exame clínico apresentava-se sem alterações dignas de registros em todos os órgãos e sistemas, com exceção do exame neurológico. Este, por sua vez, mostrava-se alterado, com destaque para a bradicinesia, leve tremor de extremidades e moderada rigidez muscular, com típico padrão em roda denteada.

Diante de tal quadro clínico, confirmou-se de imediato o diagnóstico de Parkinsonismo, carecendo de uma investigação de sua causa subjacente. Foi indagada, novamente, a respeito de outras doenças, e se a paciente tinha ciência da presença dessas alterações neurológicas. A paciente relatou que o quadro teve início há 03 anos.

Nessa época, em virtude de apresentar a queixa inespecífica de tontura, procurou médico neurologista em clínica privada da região. Relata que recebeu o diagnóstico de labirintite, sendo prescrito o tratamento com Cinarizina 25 mg/dia, de forma diária e contínua. Desde então vem utilizando essa medicação de forma ininterrupta, embora não tenha mais retornado ao neurologista. Refere que não o fez por não mais ter condições financeiras de custear o acompanhamento.

Desta forma, esteve por três anos acompanhando com diferentes médicos da ESF local, que lhe referenciaram para nova avaliação com neurologista pelo Sistema Único de Saúde – SUS (mas cuja consulta ainda não havia ocorrido 2 anos após o encaminhamento). Enquanto aguardavam o parecer especializado, decidiram por manter as medicações e as doses até então utilizadas (Propranolol 80mg/dia e Cinarizina 25mg/dia). Pareciam, em última análise,

desconhecer os para-efeitos da Cinarizina.

Após tomar ciência desses meandros da história clínica da paciente, a conduta profissional foi a de suspender imediatamente a utilização do fármaco, com o intuito de minimizar as manifestações extrapiramidais. Adotou-se, então, o tratamento das tonturas por meio de exercícios vestibulares intercalados, com absoluto sucesso na terapêutica proposta.

Ademais, ao retornar para nova avaliação com o médico de família, cerca de 45 dias após o contato inicial, apresentava indiscutíveis sinais de melhora do quadro clínico, sem qualquer resquício de impregnação pela cinarizina. O exame neurológico, nesta e nas subseqüentes avaliações mensais, confirmava: absoluta normalidade.

### Discussão

O problema do Parkinsonismo secundário ao uso de medicamentos é assaz complexo, envolvendo aspectos de natureza bastante diversa, tais como: elevado potencial dos fármacos para a indução de efeitos colaterais, interesses econômicos dos grandes grupos farmacêuticos, com seus poderosos mecanismos de publicidade e propaganda, entre outros (WERNECK, 2001; CAPELLÀ et al, 1988; MICHELI et al, 1987),

Mas, se por um lado é impossível deixar de notar que a formação médica carece de mais investimentos no campo da neurotoxicologia, de outro se observa que os interesses comerciais e as estratégias de marketing adotadas para a difusão de tais prescrições demonstram um poderio difícil de ser combatido (TOMASELLI et al, 2005; SEKEFF-SALLEM e BARBOSA, 2007; PIONER, 2005).

Em especial em países em desenvolvimento (novo eufemismo para aqueles outrora ditos de terceiro mundo), cuja dependência não se restringe aos setores financeiros (abrangendo também entraves de natureza técnico-científica e legislativa), há um vasto e fértil campo para atividades escusas da Indústria de Medicamentos (BITTENCOURT, 1990; TOMASELLI et al, 2005; PIONER, 2005).

Não obstante as denúncias pioneiras de Parkinsonismo Induzido por Drogas (PID) em nosso meio já terem alcançado a maioria há alguns anos – De Melo-Souza (1984) fez o primeiro relato no XI Congresso Brasileiro de Neurologia, na cidade de Goiânia – continuamos enfrentando dificuldades para seu reconhecimento na prática clínica cotidiana.

Alguns obstáculos relevantes aparecem ao analisarmos com cuidado as deficiências do próprio sistema público de saúde. Ao mesmo tempo em que a paciente não consegue a consulta especializada, em franco desacordo com o princípio doutrinário da integralidade (BRASIL, 2006), sua condição clínica se vê deteriorada pela alta rotatividade dos profissionais médicos das equipes de Saúde da Família.

Sem acesso à atenção secundária, e com atenção primária irregular, ausente de qualquer vínculo de confiança, a paciente se encontrava completamente à mercê dos inescrupulosos vendedores de medicamentos.

Retornando à análise do processo de formação médica universitária brasileira, percebemos que há aí outro agravante para essa situação conflituosa: por não disporem da disciplina de Neurotoxicologia em suas grades curriculares, muitos médicos

desconhecem os potenciais perigos de suas prescrições. Tais deficiências, no caso específico do PID, além de contribuir para uma maior prevalência da iatrogenia, dificultam também seu pronto diagnóstico, prolongando o sofrimento dos pacientes (BITTENCOURT, 1990; TOMASELLI et al, 2005; PIONER, 2005).

Especial atenção deve ser dedicada na lide com a população idosa, comumente a mais ostensivamente vitimizada por intoxicações dessa natureza. Distúrbios neurológicos (e mesmo fisiológicos)

menores são tratados de forma desproporcionalmente agressiva, sendo freqüente a prescrição de drogas com farto potencial de lesão ao sistema nervoso central, a despeito de suas questionáveis eficácias (PIONER, 2005; SCHLINDWEIN-ZANINI, 2009).

Ressalte-se, também, a enorme gama de substâncias com potencial de induzir PK, utilizadas com as mais variadas indicações – várias delas rotineiras (BITTENCOURT, 1990; PIONER, 2005; FABIANI et al, 2004) – conforme se observa no quadro abaixo.

Quadro 1 – Drogas comprovadamente implicadas no desenvolvimento de Parkinsonismo

- |                                     |                                    |               |
|-------------------------------------|------------------------------------|---------------|
| - Ácido mefenâmico                  | - Alfa-metildopa                   | - Amiodarona  |
| - Amlodipina                        | - Butirofenonas (Ex : Haloperidol) | - Cinarizina  |
| - Captopril                         | - Ciclosporina                     | - Diazepam    |
| - Cisaprida                         | - Citalopram                       | - Dissulfiram |
| - Difenidramina                     | - Diltiazem                        | - Flunarizina |
| - Domperidona                       | - Fenitoína                        | - Fluoxetina  |
| - Fenotiazinas (Ex : Clorpromazina) | - Metoclopramida                   |               |
| - Meperidina                        | - Naproxeno                        | - Nifedipina  |
| - MPTP                              | - Paroxetina                       | - Reserpina   |
| - Olanzapina                        | - Sertralina                       | - Sulpirida   |
| - Risperidona                       | - Valproato de sódio               | - Verapamil   |
| - Tetrabenazina                     |                                    |               |

Fonte: Modificado de Bittencourt PCB. Flunarizina induzindo parkinsonismo. Arquivos Catarinenses de Medicina 1990 Jan-Mar;19(1): 81-4.

É possível, como dito anteriormente, que um ensino médico deficiente esteja na origem do problema. Estudantes que tivessem acesso a informações neurotoxicológicas seriam mais tarde profissionais hábeis em detectar iatrogenias diversas, que pela volúpia da indústria farmacêutica tendem

naturalmente a se tornarem mais e mais frequentes (TOMASELLI et al, 2005; ALVAREZ e EVIDENTE, 2008).

Com certeza o “Velho Humberto”, pseudônimo usado por James Parkinson para denunciar a tirania do governo inglês no princípio do século XIX,

abominaria as escusas razões de natureza comercial que estão dando na atualidade um caráter epidêmico à síndrome que ostenta o seu consagrado nome.

### Considerações finais

A senescência traz um conjunto de mudanças neuropsicológicas, morfológicas, fisiológicas, bioquímicas, psicológicas, sociais e culturais à vida do indivíduo. Cabe a este, às pessoas com quem convive e aos profissionais da área da saúde, fazer também dessa fase um momento agradável e de realização. Desse modo, todo médico deve ser um aliado do paciente, zelando pelo seu bem estar (SCHLINDWEIN-ZANINI, 2009).

A prevalência de PID encontrada atualmente na população, particularmente entre indivíduos idosos, chama a atenção para um grave problema de Saúde Pública. A principal causa desta alta prevalência de PID é iatrogenia, com prescrição abusiva de drogas neurotóxicas.

Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541) dizia ...“*todas as substâncias são venenosas; não há nenhuma que não o seja. É a dosagem certa que distingue entre o veneno e o remédio*”. Frente às revolucionárias pílulas oferecidas diuturnamente pela indústria farmacêutica o legado de Paracelso deveria ser evocado por todos àqueles envolvidos no ensino sábio da Medicina.

### Referências

- ALVAREZ, M. V. G.; EVIDENTE, V. G. H. Understanding drug-induced parkinsonism: separating pearls from ou-sters. *Neurology*, v. 70, p. 32-34, 2008.
- AMINOFF, M. J. Doença de Parkinson e outros Distúrbios Extrapiramidais. In: BRAUNWALD, E.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. L. **Harrison Medicina Interna**. 15 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde; 2006
- BITTENCOURT, P. C. T. Flunarizina induzindo parkinsonismo. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 19, n. 1, p. 81-84, 1990.
- CAPELLÀ, D.; LAPORTE, J. R.; CASTEL, J. M.; TRISTÁN, C.; COS, A.; MORALES-OLIVAS, F. J. Parkinsonism, tremor, and depression induced by cinnarizine and flunarizine. **British Medical Journal**, v. 6650, n. 297, p. 722-723, 1988.
- CARDOSO, F.; CAMARGOS, S. T.; SILVA JR, G. A. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 56, n. 2, p. 171-175, 1998.
- CHIZZOTTI, A. **Pesquisa em Ciências humanas e sociais**. São Paulo: Cortez, 1991.
- DE MELO-SOUZA, S. E. **Flunarizina, parkinsonismo e depressão**. Abstracts do XI Congresso Brasileiro de Neurologia. Goiânia, Brasil; 1984.
- FABIANI, G.; PASTRO, P. C.; FROEHNER, C. Parkinsonismo e outros distúrbios do movimento em pacientes ambulatoriais sob uso crônico de cinarizina ou flunarizina. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 62, n. 3B, p.784-788, 2004.
- MICHELI, F.; PARDAL, M. F.; GATTO, M.; TORRES, M.; PARADISO, G.; PARERA, I. C. et al. Flunarizine- and cinnarizine-induced extrapyramidal reactions. **Neurology**, v. 37, n. 5, p. 881-884, 1987.
- MINAYO, M. C. de S. **Ciência, técnica e arte: o desafio da pesquisa social**. Petrópolis: Vozes; 1994.
- PARKINSON, J. An essay on the shaking palsy. London, Sherwood Neely and Jones, 1817. In: CRICHLEY, M.; MCNEMENY, W. H.; WALSHE, M. R.; GREENFIELD, J. G. (eds). **James Parkinson (1755-1824). A bicentenary volume of papers dealing with Parkinson's disease**. London: Macmillan, 1955.
- PIONER, L. M. **Parkinsonismo em uma população idosa asilar**. 2005. 35f. Trabalho de

Conclusão de Curso (Medicina) – Curso de Graduação em Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.

SCHLINDWEIN-ZANINI, R. Aspectos psicológicos e neuropsicológicos do idoso. In: ROSA NETO, F. (Org.). **Manual de atividade motora para terceira idade**. 1 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

SEKEFF-SALEM, F. A.; BARBOSA, E. R. Dificuldades diagnósticas na doença de Parkinson: relato de caso. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 65, n. 2A, p. 348-351, 2007.

TEIVE, H. A. G. O papel de Charcot na doença de Parkinson. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 56, n. 1, p. 141-145, 1998.

TEIVE, H. A. G.; TROIANO, A. R.; GERMINIANI, F. M. B.; WERNECK, L. C.

Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. **Parkinsonism and related disorders**, v. 10, p. 243-245, 2004.

TOMASELLI, P. J.; BITTENCOURT, P. C. T.; PIONER, L. M.; TOURNIER, M. B.; NAHOUM, R. G. An unusual way to get severe parkinsonism. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 238, p. 181, 2005.

TYLER, K. L.; TYLER, H. R. The secret life of James Parkinson (1755-1824): the writings of Old Hubert. **Neurology**, v. 36, p. 222-224, 1986.

WERNECK, G. L. Drug-induced parkinsonism: are cinnarizine and flunarizine implicated? **Cadernos de Saúde Coletiva**, v. 9, n. 1, p. 35-52, 2001.