

Síndrome Parkinsoniana por Drogas: da latrogenia Contingencial à Insuspeitada

Luiz Augusto Franco de Andrade *

RESUMO

Desde o início da utilização dos neurolépticos, introduzidos por Delay e Daniker no alvorecer da década de 50, os efeitos secundários motores do tipo parkinsoniano são fato bastante conhecido. A "impregnação neuroléptica" caracterizada por uma rigidez muscular plástica, bradicinesia, alterações posturais, fâscies parkinsoniano e, às vezes, um tremor de repouso ou mesmo um tremor rápido, fino, das mãos, são acompanhantes constantes dos pacientes que recebem cronicamente os medicamentos antipsicóticos. Com o passar do tempo novas drogas vem sendo introduzidas no arsenal terapêutico não apenas psiquiátrico, com ação semelhante de bloquear ou interferir na atividade dopaminérgica. As benzamidas substituídas, como o sulpiride, a metoclopramida e outros compostos, com indicações variadas na clínica médica, são causa de síndrome parkinsoniana, talvez em menor monta que os neurolépticos clássicos. Mais recentemente, acinarizina e, especialmente, aflunarizina, bloqueadores de canais de cálcio, muito utilizadas como anti-vertiginosos, anti-nauseas ou como "vasodilatadores", têm sido causa de um sem número de casos de síndrome parkinsoniana e quadros de apatia, depressão psíquica ou discinesia tardia. Entre mais de uma centena de pacientes com síndrome parkinsoniana desencadeada durante o tratamento com estas drogas, selecionamos 48 pacientes nos quais houve possibilidade de comprovação da relação de causa-efeito. Os detalhes clínicos, comparados às outras síndromes parkinsonianas secundárias a drogas, foram analisados em estudo separado. Chamamos a atenção dos médicos para a importância do reconhecimento do quadro e o seu manejo.

UNITERMOS

Parkinsonismo secundário. Parkinsonismo por drogas. Flunarizina.

Dentre as múltiplas etiologias de parkinsonismo, a relacionada com a utilização de drogas que interferem direta ou indiretamente no sistema dopaminérgico é a que vem aumentando progressivamente a sua prevalência. A década de 50, no seu início, assistiu à introdução dos neurolépticos para o tratamento dos distúrbios psiquiátricos por Delay e seus colaboradores (Delay et al., 1952; Delay & Deniker, 1952). As fenotiazinas, então introduzidas, produziram um dos maiores impactos da história da farmacoterapia moderna, com uma verdadeira revolução no controle dos distúrbios psiquiátricos, notadamente das psicoses. Extremamente úteis na redução do delírio e excitação dos psicóticos e no controle dos estados confusionais agudos (Meyer, 1956), foram logo reconhecidos como de grande valia na psicose maníaco-depressiva e na esquizofrenia, seja para o tratamento da fase aguda, como para a prevenção dos surtos desta condição (Grinspoon et al., 1968). O sucesso que permitiu a retirada de inúmeros pacientes das celas fortes dos manicômios, assim como das próprias instituições, com a possibilidade de reintegração social e familiar, no entanto teve um preço. Com o passar do tempo verificou-se que as drogas deste grupo produzem uma série de reações colaterais sobre o sistema extrapiramidal. A razão deste fato se deve à ação das drogas neurolépticas (*fenotiazinas, butirofenonas, benzamidas substituídas* de modo geral) no sistema nervoso, no sentido de bloquearem os receptores dopaminérgicos centrais. Este efeito, nos sistemas dopaminérgicos dos circuitos límbicos, de um lado, permite um controle das manifestações psíquicas anormais. No entanto, por outro lado, o bloqueio dos receptores dopaminérgicos das áreas estriatais redundava no mesmo efeito que a desnervação estriatal que ocorre na Doença de Parkinson (DP), pela perda dos neurônios nigrais e conseqüente diminuição de dopamina. Este bloqueio da transmissão sináptica dopaminérgica tem o mesmo efeito da desnervação e redução de dopamina, próprios da DP. O quadro clínico resultante do tratamento com as drogas bloqueadoras de receptores dopaminérgicos é o de um parkinsonismo, em muitos aspectos indistinguível do que ocorre em casos idiopáticos de DP. Apesar disto, a retirada dos medicamentos, na maioria das vezes, favorece o desaparecimento da síndrome motora extrapiramidal.

O aparecimento dos sintomas motores de "impregnação" pode se dar em poucos dias a partir do início do tratamento. Cerca de 50 a 60% dos casos tem o início dos sintomas até um mês e 90% dos casos, até 3 meses e cada um dos sinais cardinais da DP podem estar presentes, com predomínio da rigidez e da bradicinesia (Couto, 1960; Marsden et al., 1975). A potência dos neurolépticos em produzir reações motoras varia grandemente e estão em razão mais ou menos direta com a sua capacidade de remover os sinais psicóticos. De modo geral, os antipsicóticos mais ativos são, também, os que mais produzem reações colaterais motoras. Entre os mais potentes estão o *haloperidol*, a *flufenazina*, a *trifluoperazina*, a *piportiazina*. Entre os de potência mediana, encontram-se a *clorpromazina*, o *pimozide*, a *levomepromazina*. No extremo oposto, dos mais fracos entre os neurolépticos a produzir sinais de impregnação, embora útil como antipsicótico, encontramos a *tioridazina*. As benzamidas substituídas, como o *sulpiride* e o *tiapride*, que são bloqueadores específicos

* Livre-Docente de Neurologia da Escola Paulista de Medicina. Chefe do Setor de Investigação em Moléstias Extrapiramidais da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina.

dos receptores dopaminérgicos D2, também podem, em menor grau, produzir sinais motores extrapiramidais.

Parece haver uma maior susceptibilidade para as reações motoras à medida que aumenta o grupo etário dos pacientes, com uma forte tendência a aparecer nos pacientes acima dos 40 anos (Ayd, 1961), embora possa haver casos de parkinsonismo por neurolépticos até em recém-nascidos e crianças (Hill et al., 1966; Tamer et al., 1969). Existe um razoável consenso de que, se administrarmos neurolépticos em doses suficientemente elevadas a qualquer indivíduo e por um tempo suficientemente longo, todos acabariam apresentando sinais parkinsonianos.

O sexo feminino apresenta uma particular tendência a desenvolver sinais extrapiramidais ao longo da utilização de drogas neurolépticas. A influência dos hormônios estrogênicos pode ser um dos motivos para esta tendência.

Seguindo-se a retirada dos medicamentos desencadeantes da síndrome motora, os sinais clínicos costumam desaparecer gradualmente em poucas semanas, podendo, entretanto, demorar meses até a remissão completa (Klawans et al., 1973; Marsden et al., 1975).

Do ponto de vista clínico, as manifestações são similares às produzidas pela DP idiopática, com rigidez plástica, bradicinesia e manifestações posturais, que ocorrem bilateralmente. O tremor, entretanto, costuma ser algo diferente daquele habitualmente visto na DP (tremor de repouso), aparecendo na forma de um tremor fino, rápido, de pequena amplitude, nas mãos e dedos, que ocorre em ação e manutenção de postura e não em repouso. Este tremor é o mesmo que aparece com frequência nos casos de DP de início precoce (abaixo dos 40 anos), tendo sido relatado por diversos autores (Couto, 1960; Findley, 1988). O tremor clássico, de repouso, no entanto, pode ser observado em alguns pacientes. As demais características parkinsonianas podem também estar presentes.

Pacientes psiquiátricos, que requerem tratamento baseado em neurolépticos, a longo prazo, sofrem desta forma de *iatrogenia* que chamamos de *contingencial*, posto não termos opção válida na maioria das vezes, de utilizarmos outras drogas que não produzam tais reações. É bem verdade que os psiquiatras já cuidam para não utilizar excessivamente ou desnecessariamente os neurolépticos, quando podem optar por variedades com menor poder de desenvolvimento das síndromes extrapiramidais, não apenas pela possibilidade do parkinsonismo, mas também, e principalmente, para prevenir o aparecimento de discinesia tardia, outra complicação deste tratamento, mais grave e ainda menos facilmente contornável. O aparecimento no mercado brasileiro da *clozapina*, um derivado benzodiazepínico com propriedades de bloquear receptores dopaminérgicos; especialmente os D4, com ação antipsicótica e fraca tendência de desencadeamento das síndromes motoras extrapiramidais, veio, em parte, aliviar o problema. Entretanto, nem todos os pacientes são candidatos a receber a *clozapina*, além de que esta droga, muito dispendiosa economicamente, requer um sistema de vigilância farmacológica estrito, no sentido de detectar muito precocemente os poucos pacientes que vão desenvolver *agranulocitopenia* (1% dos casos), para logo inter-

romper o tratamento, revertendo o processo. Temos utilizado com frequência esta droga em pacientes que apresentam discinesia tardia, mas que necessitam manter-se sob medicação antipsicótica prolongadamente. Da mesma maneira, pacientes com DP idiopática, principalmente na faixa etária acima dos 60 anos, quando aparecem manifestações psicóticas ou confusional de natureza farmacotóxica, desencadeadas pela medicação antiparkinsoniana ou naqueles que apresentem distúrbios cognitivos que correm paralelamente à DP e tendência a manifestações psíquicas de tipo paranóide, agressividade ou agitação, são também candidatos naturais à utilização da *clozapina*, visto que os neurolépticos agravam demasiadamente os sinais parkinsonianos. Quando existe a possibilidade de se substituir os medicamentos neurolépticos por drogas tranquilizantes menores, do grupo das benzodiazepinas, o problema estará resolvido por si só.

A prática da administração simultânea de anticolinérgicos (*trihexifenidil* ou *biperideno*) durante a terapêutica com os neurolépticos, costuma reduzir as manifestações motoras parkinsonianas. Infelizmente, parecem facilitar o aparecimento da discinesia tardia, além de uma outra discinesia, própria do anticolinérgico, que aparece na forma de movimentos involuntários buco-linguais, que são confundidos com os da discinesia tardia.

Uma série de outras drogas são capazes de produzir uma síndrome parkinsoniana como manifestação colateral por variados mecanismos. A *reserpina*, outrora muito utilizada como medicação contra a hipertensão arterial, já fora de nosso mercado farmacêutico, era uma droga que produzia uma depleção acentuada das catecolaminas (dopamina e norepinefrina) e da serotonina, nos terminais sinápticos, atuando no neurônio pré-sináptico. Por meio desta depleção de neurotransmissores, produzia uma síndrome extrapiramidal e depressão psíquica. Outra droga com características semelhantes, produzindo uma depleção de catecolaminas, não tão intensa quanto àquela trazida pela *reserpina*, é a *tetrabenazina*. Esta droga não se encontra no mercado brasileiro, porém temo-la utilizado com grande frequência nos casos de discinesia tardia ou distonias musculares, importando-a do mercado britânico. O parkinsonismo secundário costuma ser de pequenas proporções. A *alfametildopa*, que muitos pacientes ainda recebem para o tratamento da hipertensão arterial, pode também favorecer o aparecimento de sinais parkinsonianos em pacientes susceptíveis, devido ao fato de produzir falsos-neurotransmissores (alfametildopamina e alfa-metilnorepinefrina), que são inativos junto aos receptores dopaminérgicos e noradrenérgicos, porém ocupam os mesmos, produzindo uma desnervação química, com o mesmo efeito de uma depleção dos neurotransmissores. A iatrogenia que se desenvolve com estas e outras drogas que ainda vamos apresentar é totalmente previsível e evitável, visto haver outras opções terapêuticas para as mesmas finalidades. Infelizmente, em alguns casos, ao invés de evitável, ela se torna *insuspeitada*. Temos visto inúmeros pacientes sendo tratados por tempos variados com drogas antiparkinsonianas, na presunção de que os mesmos são padecentes da DP idiopática.

Outras drogas tem sido apresentadas como responsáveis por manifestações motoras parkinsonianas em pacientes eventuais. Assim, pacientes recebendo *lítio*, *hidantoína*, *captopril*, *citosina arabinosídeo*, *metoclopramida*, tem sido descritos como ocasionalmente apresentando parkinsonismo secundário. Nas quatro primeiras drogas, este fato é muito ocasional. No entanto, pacientes recebendo doses diárias de metoclopramida (benzamida substituída também), como nos casos de hiperemese de qualquer natureza, especialmente durante quimioterapia oncológica, esta complicação não é infreqüente.

Nos últimos anos, provavelmente as drogas que mais tem sido responsáveis pelo aparecimento de síndromes parkinsonianas secundárias em grande proporção, não sendo reconhecidas como tal, permitindo que um diagnóstico errôneo de Doença de Parkinson se mantenha por muito tempo, são a *cinarizina* e a *flunarizina*. A primeira descrição mundial deste efeito colateral com a flunarizina foi apresentado por Melo Souza, durante o Congresso Brasileiro de Neurologia, realizado em Goiânia, em 1984 (Melo Souza, 1984). Este autor relatou cinco pacientes do sexo feminino, de idades entre 34 e 70 anos, as quais vinham utilizando a flunarizina em doses terapêuticas habituais (10 a 20 mg/dia). Após algum tempo de uso, apresentaram um quadro depressivo, insônia e sinais parkinsonianos. A suspensão da droga fez desaparecer os sintomas em quatro delas. Infelizmente, Melo Souza não publicou sua observação e, dois anos após, Chouza et al. (Chouza et al., 1986) publicaram na revista *Lancet* o trabalho pioneiro, relatando 12 casos de parkinsonismo induzido pela flunarizina. Logo se tornou evidente que também a cinarizina, droga da qual se derivou a flunarizina, era capaz de produzir os mesmos sintomas colaterais motores, porém com um tempo de latência maior que a flunarizina. Estas duas substâncias são bloqueadores de canais de cálcio e foram introduzidas no mercado farmacêutico internacional há mais de 20 anos, sendo muito utilizadas como drogas para o combate de tonturas e vertigens de origem labiríntica, como agentes profiláticos para a enxaqueca (flunarizina), além de receberem indicações para o tratamento de distúrbios vasculares cerebrais e periféricos e distúrbios cognitivos em idosos, com resultados duvidosos e controversos. De qualquer maneira, tornaram-se ao longo dos anos drogas de uso muito freqüente, especialmente entre pacientes geriátricos. A cinarizina é um composto piperazínico e a flunarizina é o mesmo composto difluorinado, o que aumentou a potência farmacológica em muitas vezes. Além de sua ação de bloquear os canais de cálcio, as drogas, mercê de sua semelhança bioquímica com a trifluoperazina, provavelmente exercem papel bloqueador de receptores dopaminérgicos, tal como os neurolépticos, seus análogos. No entanto, estudos neste sentido mostraram as drogas serem fracos bloqueadores de receptores D2 e não se comportarem como os clássicos neurolépticos. Apresentam, além, ação antihistamínica, antiserotoninérgica e antiadrenérgica. Ainda não se esclareceu inteiramente o mecanismo pelo qual as drogas produzem os sinais parkinsonianos.

A flunarizina, em doses terapêuticas habituais (10 a 20 mg/dia) é capaz de desenvolver sinais neurológicos e psíquicos

num curto período de tempo. Em alguns casos, poucos dias foram suficientes para o início dos sintomas. Por outro lado, alguns pacientes passam anos tomando diariamente o medicamento, sem que demonstrem qualquer sinal ou sintoma. Provavelmente haja algum fator de susceptibilidade individual no desencadeamento das complicações. A cinarizina costuma levar um tempo muito mais prolongado, muitos meses ou anos e em pacientes recebendo doses diárias acima de 75 mg/dia. No entanto, quando presentes, os sinais e sintomas são os mesmos que vemos com a flunarizina. As primeiras manifestações costumam ser uma apatia, uma falta de disposição, depressão psíquica, que levam o paciente a modificar o seu comportamento habitual. Pessoas alegres, comunicativas, que nunca demonstraram tendências depressivas, passam a se revelar quietas, dispostas a ficar paradas, sentadas ou deitadas o dia inteiro. Os sintomas motores logo se manifestam, na forma dos clássicos sintomas e sinais parkinsonianos, com rigidez muscular, bradicinesia global, posturas alteradas como as vistas no paciente com a Doença de Parkinson, e também, freqüentemente, com tremor nas mãos, com características de tremor de repouso, mas também, às vezes, com um tremor fino e rápido, de ação ou postura. Este tipo de tremor, como já apontamos, é comum nos casos de parkinsonismo por neurolépticos ou nos parkinsonianos jovens. Tremor na mandíbula também pode ocorrer. Curiosamente, as mulheres de idade superior a 60 anos são os pacientes preferenciais a desenvolver este complexo sintomático, embora os homens não estejam isentos de risco. Temos visto inúmeros casos, muitos deles recebendo tratamento medicamentoso adequado para um caso de Doença de Parkinson, por longos períodos de tempo, sem que tenham mostrado qualquer sinal de melhora. Os médicos que os vinham tratando, não tendo se apercebido da possibilidade de que tudo pudesse ser o resultado do uso da flunarizina ou da cinarizina (alguns pacientes vinham recebendo ambas as drogas), instituíam o tratamento para o parkinsonismo, porém mantendo as drogas ofensoras. Nesta eventualidade, os pacientes não melhoravam, só o fazendo a partir do momento em que se interrompe o uso das mesmas. O tempo que habitualmente toma para iniciar a melhora costuma ser longo, até 6 meses. Já tivemos a oportunidade de verificar, nos primeiros anos após a descrição inicial, quando estas informações ainda não eram muito difundidas mesmo entre os neurologistas, casos de pacientes com Doença de Parkinson, que passavam a apresentar uma grande piora a partir do momento que recebiam uma prescrição de cinarizina ou flunarizina, indicadas principalmente para o tratamento de tonturas ou vertigens. Os médicos, inadvertidamente, passavam a aumentar os medicamentos antiparkinsonianos ou a trocá-los, entendendo estar havendo uma piora natural da doença. Atualmente esta eventualidade já é bem mais rara, mas ainda é ocasionalmente vista. Além do quadro de apatia, desânimo e dos sintomas parkinsonianos, outros dois quadros neurológicos podem ser vistos em conexão com as duas drogas. Acatisia, uma manifestação muito comum com pacientes em uso de neurolépticos, manifestada por uma incapacidade de parar quieto por muito tempo, havendo necessidade de mover as pernas ou andar incessantemente, é uma dessas outras complicações.

Finalmente, já presenciemos casos de discinesia tardia, semelhantes aos que ocorrem com os neurolépticos, a longo prazo, como manifestação colateral do uso de cinarizina ou flunarizina. Movimentos involuntários estereotipados buco-linguo-mastigatórios, quadros distônico-discinéticos de localização em outros segmentos corpóreos, podem ser encontrados.

Recentemente, analisamos nossos casos acompanhados no ambulatório de enfermidades extrapiramidais da Disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, além dos examinados em nossa clínica privada e na de nosso pós-graduando Dr. José Marcelo F. Bezerra, do Rio de Janeiro (Bezerra, 1993), e após rigoroso processo de exclusão, entre mais de uma centena de casos, selecionamos 48 pacientes com parkinsonismo por flunarizina e/ou cinarizina. O estudo clínico detalhado, tentando compará-lo ao parkinsonismo por neurolépticos, do qual guarda algumas diferenças, serviu de tese de doutorado ao Dr. Bezerra, já aprovada em concurso para título de Doutor. O material, resumido, está sendo enviado para publicação. O parkinsonismo por neurolépticos não se acompanha da marcada modificação comportamental que se vê nos casos secundários à flunarizina/cinarizina. A extrema apatia e depressão psíquica são marca registrada das complicações neurológicas destas duas substâncias. Outro ponto interessante é o referente ao tratamento. Enquanto, no caso precipitado por neurolépticos, a utilização de anticolinérgicos pode ser muito útil, revertendo parte da síndrome, no caso da síndrome pela flunarizina/cinarizina, o resultado do uso de anticolinérgicos ou mesmo da levodopa não costuma trazer melhoras, apenas começando a aparecer um benefício após a retirada das substâncias ofensoras. Mesmo assim, costuma haver um grande período de latência até se iniciar a resposta terapêutica. Em nossa experiência, esta síndrome parkinsoniana secundária a drogas se constitui, na atualidade, na mais frequente causa de falso diagnóstico de Doença de Parkinson.

SUMMARY

Since Delay and Deniker, in the early fifties, introduced the neuroleptics for the treatment of psychosis, extrapyramidal secondary effects, mainly parkinsonian motor symptoms, have been well known to occur. Plastic muscle rigidity, bradykinesia, postural abnormalities, parkinsonian fascies, and, frequently, a rest tremor in the hands or even a fine, rapid, action and postural tremor, are common manifestations in patients receiving antipsychotic drugs. More recently, many new drugs have been introduced in the pharmacotherapy of many different diseases, which interfere in the dopaminergic brain pathways. Metochlopramide, sulpiride, tiapride, tetrabenazine and most of the neuroleptics acting post-synaptically, blocking the dopaminergic receptors or pre-synaptically, may produce the extrapyramidal reactions. More recently, flunarizine and cinarizine, two calcium channel blocking agents, which have been widely used as "vasoactive" drugs, useful against vertigo and dizziness and as antimigrainous prophylactic drugs, have been identified as responsible for numerous cases of parkinsonian syndromes accompa-

nied by an intense apathy and depression. Occasionally, akathisia and tardive dyskinesia may also occur. Recently we studied 48 patients with a parkinsonian syndrome secondary to flunarizine and/or cinarizine utilization, comparing the clinical picture to that produced by other dopamine blocking agents. The results have been sent to be published elsewhere. Many of these cases receive the clinical diagnosis of Parkinson's disease and do not improve under proper medication.

KEY WORDS

Secondary parkinsonism. Flunarizine. Iatrogenic parkinsonism.

Bibliografia

1. AYD JR, F.J. - A survey of drug-induced reactions. *JAMA* 175: 102-8, 1961.
2. BEZERRA, J.M.F. - Síndrome parkinsoniana induzida por flunarizina e/ou cinarizina. *Tese de Doutorado*. Escola Paulista de Medicina. São Paulo. 1993.
3. CHOUZA, C.; SCARAMELLI, A.; CAAMANO, J.L.; DE MEDINA, O.; ALJANATI, R.; ROMERO, S. - Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1: 1303-4, 1986.
4. COUTO, B.H.N. - A síndrome parkinsoniana causada pela clorpromazina. *Tese para Cátedra de Clínica Neurológica*. Faculdade Fluminense de Medicina. Rio de Janeiro. 1960.
5. DELAY, J. & DENIKER, P. - Le traitement des psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'héparine (le 4560RP utilisé seul en cure prolongée et continue). *Comptes Rendus 50e. Congrès des Al. et Neurol. Langue Française*. Luxembourg. Masson, pp.497-518, 1952.
6. DELAY, J.; DENIKER, P. & HARL, J.M. - Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phenothiazine d'action centrale élective (4560RP). *Ann. Med. Psychol.* 110: 112, 1952.
7. FINDLEY, L.J. - Tremors: differential diagnosis and pharmacology. In: *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Ed. by Jankovic, J. & Tolosa, E. Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich, pp.243-61, 1988.
8. GRINSPOON, L.; EWALT, J.R. & SHADER, R. - Psychoterapy and pharmacotherapy in chronic schizophrenia. *Am J Psychiat* 124: 1645, 1968.
9. HILL, R.M.; DESMOND, M.M. & KAY, J.L. - Extrapryamidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. *J Pediatr* 69: 589-95, 1966.
10. KLAUWANS, H.L.; BERGEN, D. & BRUYN, G.W. - Prolonged drug-induced parkinsonism. *Confin Neurol* 35: 368-77, 1973.
11. MARSDEN, C.D.; TARSY, D. & BALDESSARINI, R.J. - Spontaneous and drug induced movement disorders in psychotic patients. In *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*. Ed. by Benson, D.F. & Blumer, D. Grunne & Straton, New York, pp. 219-66, 1975.
12. MELO SOUZA, S.E. - Flunarizina, parkinsonismo e depressão. *XI Congresso Brasileiro de Neurologia*. Tema livre. Resumo p. 39. Goiânia, 1984.
13. MEYER, H.H. - Die Behandlung exogener Psychosen mit Phenothiazenderivaten. *Encephale* 45: 524, 1956.
14. TAMER, A.; MCKEY, R.; ARIAS, D.; WORLEY, L. & FOGEL, B.J. - Phenothiazine-induced extrapyramidal dysfunction in the neonate. *J Pediatr* 75: 479-80, 1969.