

Medicação antipânico e função pulmonar em pacientes com transtorno de pânico

Antipanic drugs and pulmonary function in panic disorder patients

ISABELLA NASCIMENTO¹, VALFRIDO LEÃO DE MELO-NETO¹, ALEXANDRE MARTINS VALENÇA¹, FABIANA LEÃO LOPES¹, RAFAEL CHRISTOPHE DA ROCHA FREIRE¹, LAURA ANDRÉA CASSABIAN², CRISTIANE SOUSA NASCIMENTO BAEZ GARCIA³, WALTER ARAÚJO ZIN⁴, ANTONIO EGIDIO NARDI¹

¹Laboratório de Pânico e Respiração, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB – UFRJ).

²Laboratório de Função Pulmonar, Instituto de Doença do Tórax, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), UFRJ.

³Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF), UFRJ.

⁴Laboratório de Fisiologia da Respiração, IBCCF, UFRJ.

Recebido: 14/9/2008 – Aceito: 3/3/2009

Resumo

Contexto: Estudos sugerem uma associação entre transtorno de pânico (TP) e prejuízos na função pulmonar. **Objetivos:** Avaliar a função pulmonar em 11 pacientes com TP assintomáticos e investigar efeitos da medicação antipânico na função respiratória. **Método:** A função pulmonar foi avaliada em duas ocasiões diferentes (com medicação antipânico e após “washout”). Consistiu de uma avaliação espirométrica e do teste de broncodilatação (inalação de salbutamol). Subjective Units of Disturbance Scale (SUDS) foi aplicada antes e após cada teste espirométrico. **Resultados:** Um paciente apresentou obstrução leve de vias aéreas. Antes do teste de broncodilatação, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada (FEF₂₅₋₇₅) foram significativamente maiores em pacientes com medicação antipânico do que no período de “washout”. Após a inalação de salbutamol, apenas o VEF₁ foi significativamente maior em pacientes com medicação antipânico em comparação ao outro grupo, embora tenha sido detectado aumento significativo em VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ em pacientes sem medicação antipânico depois da inalação de salbutamol. O nível de ansiedade subjetiva não foi diferente entre os pacientes em ambos os dias de testes. **Conclusão:** Os resultados sugerem uma possível ação benéfica da medicação antipânico na função pulmonar em pacientes com TP.

Nascimento I, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2009;36(4):123-9

Palavras-chave: Função pulmonar, espirometria, respiração, salbutamol, transtorno de ansiedade.

Abstract

Background: Studies suggest an association between panic disorder (PD) and impairment of lung function. **Objectives:** To evaluate lung function in 11 asymptomatic PD patients and to investigate antipanic drug effects on respiratory function. **Method:** Lung function was evaluated on two different occasions (with antipanic drugs and after drug washout). It was comprised of a spirometric evaluation and a bronchodilation test (salbutamol inhalation). Subjective Units of Disturbance Scale (SUDS) was applied before and after each spirometric assessment. **Results:** One patient showed mild obstructive airway impairment. Before bronchodilation test forced expiratory volume in 1 sec (FEV₁) and forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity (FEF₂₅₋₇₅) were significantly higher in patients on antipanic drugs than in those in the washout period. After salbutamol inhalation, only FEV₁ was significantly higher in patients with antipanic drugs in comparison to the other group, whereas a significant increase in

FEV₁ and FEF₂₅₋₇₅ after salbutamol inhalation was detected in patients without antipanic drugs. The subjective anxiety level was not different among PD patients in both test days. **Discussion:** These results suggest a possible beneficial effect of the antipanic drug on lung function in PD patients.

Nascimento I, et al. / Rev Psiq Clín. 2009;36(4):123-9

Keywords: Lung function, spirometry, respiration, salbutamol, anxiety disorder.

Introdução

As teorias do alarme de falsa sufocação¹ e dispneia-medo² para o transtorno de pânico (TP) enfatizam o papel central do sintoma dispneia/sufocação nos ataques de pânico. Recentemente vários estudos testaram essas hipóteses relacionando o TP com o sistema respiratório³⁻⁶. O giro cingulado e o córtex límbico são estruturas suprabulbares envolvidas na regulação da respiração⁷. O giro cingulado anterior produz um efeito inibitório sobre a respiração, e a serotonina pode agir como um transmissor sináptico em neurônios respiratórios, podendo modificar a sensibilidade deles de acordo com as influências reguladoras externas e afetar a resposta respiratória à estimulação do córtex límbico⁷.

Um crescente número de estudos clínicos^{8,9} e epidemiológicos¹⁰ sugere associação entre transtornos de ansiedade e asma, embora os aspectos subjacentes dessa inter-relação sejam pouco claros.

Para explicar a maior prevalência, ao longo da vida, de TP em pacientes com doenças respiratórias, alguns estudos avaliaram as possíveis diferenças na função pulmonar ou na cognição em pacientes asmáticos com ou sem TP¹¹⁻¹³. Van Peski-Oosterbaan *et al.*¹⁴ observaram que o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), antes do teste de broncoprovocação, e a responsividade brônquica à histamina não foram significativamente diferentes em pacientes asmáticos com ou sem TP. Eles sugerem que a presença de uma doença de vias aéreas ou o grau de prejuízo na função pulmonar não estão relacionados aos sintomas do pânico. Perna *et al.*¹⁵ avaliaram a função pulmonar em 17 pacientes com TP com ou sem agorafobia e em 20 controles saudáveis. Eles observaram que os pacientes com TP apresentaram valores significativamente mais baixos em alguns parâmetros dinâmicos pulmonares, chamados pico de fluxo expiratório – *peak flow* (FEF_{max}), fluxo expiratório forçado em 75% da capacidade vital forçada (FEF₇₅) e o valor máximo do fluxo expiratório médio (FEF₂₅₋₇₅), sugerindo alguma anormalidade subclínica em vias aéreas pulmonares. Esses achados, contudo, não foram replicados¹⁶. Carr *et al.*¹⁷ avaliaram a impedância das vias aéreas em resposta a estressores psicológicos em 113 sujeitos alocados em 4 grupos: 61 asmáticos, 10 asmáticos com TP, 24 com TP e 18 controles saudáveis. Eles concluíram que pacientes com TP (com ou sem asma) apresentaram menor impedância de vias aéreas

(vias aéreas mais dilatadas) do que aqueles sem TP, sugerindo um sistema respiratório mais preparado para reagir ao estresse.

Desde que dados clínicos demonstraram que a suscetibilidade à ansiedade espontânea, assim como à induzida pelo dióxido de carbono (CO₂) e pela hiperventilação, é atenuada pelos antidepressores da classe dos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS), Olsson *et al.*¹⁸ investigaram o possível efeito da paroxetina (ISRS) em ratos, antes do teste respiratório e após hiperventilação induzida pelo CO₂. Sugerem que a serotonina pode influenciar a regulação central da frequência respiratória e a resposta ventilatória à hipercapnia. Cabe salientar que o volume corrente não foi influenciado pelo tratamento com a paroxetina. Em outro estudo animal¹⁹ foi sugerido que a serotonina poderia induzir contrações em células de músculo liso de arteríolas intrapulmonares via receptores 5-HT₂. Yeragani *et al.*²⁰ avaliaram a influência da paroxetina na frequência respiratória de ratos e no volume corrente em indivíduos com TP. Eles observaram que a paroxetina diminuiu algumas medidas de variabilidade dos volumes pulmonares após o tratamento²⁰.

O presente estudo foi desenhado para avaliar a função pulmonar em pacientes com TP com ou sem agorafobia, assintomáticos, isto é, sem ataques de pânico ou sintomas agorafóbicos nos últimos três meses que antecederam ao estudo. Os objetivos são: 1) investigar possíveis diferenças na função pulmonar e nos níveis de ansiedade subjetiva em duas ocasiões, com e sem a medicação antipática; 2) avaliar a influência da medicação antipática na responsividade brônquica à inalação do salbutamol em pacientes com TP. Foi levantada hipótese de que pacientes com TP não apresentam qualquer prejuízo em sua função pulmonar.

Métodos

Foram selecionados consecutivamente 12 pacientes com TP, com ou sem agorafobia, em tratamento no Laboratório de Pânico e Respiração da Universidade Federal do Rio de Janeiro, entre 18 e 65 anos de idade, que concordaram em participar deste protocolo. O diagnóstico foi confirmado pelo Structured Clinical Interview²¹ versão DSM-IV²². Os pacientes deveriam estar clinicamente em boas condições físicas e assintomáticos, isto é, sem ataques de pânico e sintomas agorafóbicos nos últimos três meses consecutivos antes do primeiro dia de teste da função pulmonar. O período mínimo de três meses foi exigido por ser

satisfatório para a remissão dos sintomas e, conseqüentemente, seguro, reduzindo o risco de recorrência dos sintomas de pânico tanto durante a diminuição da medicação antipânico como no período de *washout*. Os critérios de exclusão foram a existência de outro transtorno psiquiátrico atual, além do TP, história de transtorno bipolar ou psicótico, epilepsia, abuso de substância nos últimos seis meses, diagnóstico atual ou pretérito de doenças respiratórias ou de outra condição médica significativa, tabagismo, gravidez ou aleitamento materno. O desenho do estudo foi explicado aos pacientes, que assinaram o termo de consentimento voluntário informado para sua participação neste protocolo. Eles foram informados de que o objetivo era avaliar a possível relação entre pânico e função pulmonar. O protocolo, que cumpriu com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinki, foi aprovado por nosso Comitê de Ética Hospitalar.

A função pulmonar foi avaliada em dois dias diferentes e consistiu da avaliação espirométrica e do teste de broncodilatação (inalação de salbutamol). No primeiro dia de teste todos os pacientes estavam fazendo uso regular de medicação antipânico (antidepressores e/ou benzodiazepínicos). É importante ressaltar que nossa amostra clínica seguia o protocolo de tratamento do Laboratório de Pânico e Respiração da Universidade Federal do Rio de Janeiro, que, na ocasião, indicava a imipramina como antidepressor de primeira escolha e o clonazepam como a segunda opção no tratamento de pacientes com TP. Essas medicações foram reduzidas gradualmente para evitar os sintomas de descontinuação e a recorrência dos ataques de pânico. Foi solicitado aos pacientes que interrompessem o uso da medicação antipânico pelo menos sete dias antes do segundo dia de teste. O protocolo foi conduzido de modo simples-cego, logo os técnicos que realizaram a prova de função pulmonar desconheciam se os pacientes faziam uso ou não da medicação antipânico.

Procedimento e análise estatística

A função pulmonar foi avaliada pela espirometria (curvas fluxo-volume e volume-tempo), de acordo com as recomendações da Sociedade Torácica Americana²³, no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Todos os pacientes foram avaliados pela manhã, em posição sentada, sendo o procedimento realizado por um pneumologista e um enfermeiro treinados (Pulmonary Function System – Modular GS e DSIIA, Warren E. Collins Inc., Braintree, MA, USA). Foi solicitado aos pacientes que realizassem três manobras de capacidade vital forçada, e os maiores valores foram usados na análise. O máximo de oito tentativas foi permitido para se obter três curvas aceitáveis, de acordo com os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade²³. Os seguintes parâmetros foram medidos: capacidade vital forçada (CVF); volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁); razão entre VEF₁ e CVF (VEF₁/CVF); fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade

vital forçada (FEF₂₅₋₇₅); maior fluxo instantâneo durante a manobra (FEF_{Max}) e fluxo expiratório forçado entre 25% (FEF₂₅), 50% (FEF₅₀) e 75% (FEF₇₅) da capacidade vital forçada. Todas as variáveis (exceto VEF₁/CVF) foram expressas em valores absolutos, assim como em porcentagens do valor predito, de acordo com Knudson *et al.*²⁴ Após a primeira avaliação espirométrica, os pacientes inalaram 400 µg de um broncodilatador beta 2-agonista (salbutamol), dividido em quatro doses a cada cinco minutos. Após 15 minutos, a segunda avaliação espirométrica foi realizada. Os pacientes foram informados de que poderiam apresentar algum desconforto, como cefaleia, tontura, tremores, palpitações ou sintomas de ansiedade, com a administração do broncodilatador.

A Subjective Units of Disturbance Scale (SUDS)²⁵, que reflete o grau de ansiedade global subjetiva (variando de 0 = nenhuma a 10 = ansiedade extrema), foi aplicada imediatamente antes da primeira avaliação espirométrica (SUDS 1), imediatamente após ela (SUDS 2), imediatamente antes da segunda avaliação espirométrica (após inalação do broncodilatador) (SUDS 3) e ao final do experimento (SUDS 4).

Para comparar os resultados, primeiramente, a normalidade dos dados (teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors) e a homogeneidade das variáveis (teste de medianas de Levene) foram testadas. Nos casos em que ambas as condições foram satisfeitas, foi realizada a análise de variância simples (*one-way ANOVA*); em caso negativo, como alternativa, ANOVA para medidas repetidas em classes de Friedman foi usada. Nos casos em que foram necessárias múltiplas comparações, o teste de Student-Newman-Keuls (paramétrico) ou o teste de Dunn (não paramétrico) foram aplicados. O nível de significância estatística estipulado foi de 5%.

Resultados

Um paciente não participou do segundo dia de teste (sem medicação antipânico) e foi excluído. A amostra final foi composta por 6 homens (54,5%) e 5 mulheres (45,5%), com idade variando de 26 a 47 anos, com a média (\pm DP) de idade de 35,6 (\pm 7,2) anos. Dez pacientes (90,9%) também tinham diagnóstico de agorafobia.

As tabelas 1 e 2 mostram as variáveis clínicas dos 11 pacientes com TP antes do primeiro e do segundo dia de teste, respectivamente.

Dois pacientes relataram sintomas limitados de pânico durante o período de *washout* (casos 6 e 8).

Apenas um paciente (caso 2) relatou sintomas logo após a inalação de salbutamol no segundo dia de teste (sem medicação antipânico). Esses sintomas foram tontura, sudorese, tremores e palpitação, mas ele não referiu sintomas de ansiedade ou pânico.

Um paciente (caso 4) apresentou um distúrbio obstructivo leve de vias aéreas em ambos os dias de teste, que foi reversível com a administração do broncodilatador no segundo dia de teste.

Tabela 1. Variáveis clínicas em 11 pacientes com transtorno de pânico antes do primeiro dia de teste

Casos	Latência ¹ (meses)	Medicação antipânico	SUDS 1	SUDS 2	SUDS 3	SUDS 4
1	16	Imipr 75 mg/dia mais clonaz 2 mg/dia	5	7	7	7
2	10	Imipr 75 mg/dia mais clonaz 1 mg/dia	2	2	3	0
3	11	Parox 20 mg/dia mais clonaz 0,25 mg/dia	6	1	2	1
4	5	Clonaz 1 mg/dia	1	0	0	0
5	14	Imipr 50 mg/dia mais clonaz 1 mg/dia	10	6	5	3
6	84	Imipr 75 mg/dia mais diaz 10 mg/dia	10	5	2	0
7	24	Imipr 25 mg/dia	2	2	3	0
8	6	Imipr 75 mg/dia clonaz 2 mg/dia	4	0	2	0
9	35	Clonaz 0,5 mg/dia	2	2	4	3
10	7	Imipr 25 mg/dia mais clonaz 1 mg/dia	0	1	0	0
11	21	Imipr 75 mg/dia mais clonaz 0,8 mg/dia	3	2	2	3

¹ Latência: o período entre o início do tratamento e o primeiro dia (com medicação antipânico) de teste (mediana: 14 meses; 25^o percentil: 8,5; 75^o percentil: 22,5).

Imipr: imipramina; clonaz: clonazepam; parox: paroxetina; diaz: diazepam.

SUDS: Subjective Units of Disturbance Scale. 1: imediatamente antes da primeira avaliação espirométrica; 2: imediatamente após a espirometria; 3: imediatamente antes da segunda avaliação espirométrica (após inalação do salbutamol); 4: ao final do experimento.

Tabela 2. Variáveis clínicas em 11 pacientes com transtorno de pânico antes do segundo dia de teste

Casos	Latência ² (meses)	Washout ³ (dias)	Sintomas de descontinuação	SUDS 1	SUDS 2	SUDS 3	SUDS 4
1	5,5	8	Tontura, insônia	4	4	4	4
2	12	7	Tontura, falta de ar	7	2	2	2
3	4,5	7	Tontura, náusea, "cabeça pesada"	2	1	1	0
4	2	15	Nenhum	3	3	3	3
5	3,5	8	Tontura, tremores, ondas de calor	2	2	2	8
6	2	7	Dor torácica, falta de ar, hipertensão arterial, choro	10	5	5	4
7	1	15	Nenhum	0	0	0	0
8	4,5	7	Nenhum	6	4	2	2
9	2	10	Nenhum	2	2	2	2
10	1,5	8	Tremores, sudorese	0	0	0	0
11	9,5	60	Nenhum	4	5	5	4

² Latência: o intervalo entre o primeiro (com medicação) e o segundo (sem medicação antipânico) dias de teste (média 4,3 ± 3,5 meses).

³ Período de washout (mediana: 8,0 dias; 25^o percentil: 7,0; 75^o percentil: 9,5).

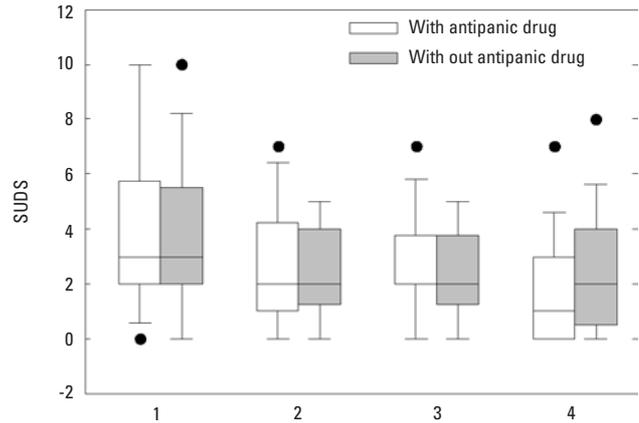
SUDS: Subjective Units of Disturbance Scale. 1: imediatamente antes da primeira avaliação espirométrica; 2: imediatamente após a espirometria; 3: imediatamente antes da segunda avaliação espirométrica (após inalação do salbutamol); 4: ao final do experimento.

Os níveis do SUDS não foram significativamente diferentes entre os dois dias de teste, antes e após a inalação do broncodilatador (Figura 1).

A tabela 3 mostra a média (\pm DP) dos valores de todos os parâmetros da função pulmonar.

Considerando % do valor predito, antes do teste de broncodilatação VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ foram significativamente maiores em pacientes com medicação antipânico do que naqueles no período de *washout* (Tabela 3). Após inalação de salbutamol, somente VEF₁ foi significativamente maior em pacientes com medicação antipânico do que naqueles no período de *washout* (Tabela 3). Observou-se também aumento significativo no VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ após inalação de salbutamol nos pacientes sem a medicação antipânico (Tabela 3).

Considerando os valores absolutos, antes do teste de broncodilatação VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ foram significativamente maiores em pacientes com medicação antipânico do que naqueles no período de *washout* (Tabela 3). Observou-se aumento significativo no VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ após inalação de salbutamol nos pacientes sem a medicação antipânico (Tabela 3).



With antipanic drug: com medicação antipânico; Without antipanic drug: sem medicação antipânico. SUDS: Subjective Units of Disturbance Scale. 1: imediatamente antes da primeira avaliação espirométrica; 2: imediatamente após a espirometria; 3: imediatamente antes da segunda avaliação espirométrica (após inalação do salbutamol); 4: ao final do experimento. O limite da caixa mais próximo ao zero indica o 25º percentil, a linha no interior da caixa marca a mediana e o limite da caixa mais afastado do zero indica o 75º percentil. As linhas fora da caixa acima e abaixo indicam os 90º e 10º percentis. Os pontos representam valores extremos (*outliers*).

Figura 1. Nível de ansiedade subjetiva em 11 pacientes com transtorno de pânico em quatro diferentes momentos durante a avaliação da função pulmonar com e sem o uso de medicação antipânico.

Tabela 3. Parâmetros da função pulmonar

Pacientes com transtornos de pânico com medicação antipânico				
	Antes do salbutamol		Após o salbutamol	
	Observado	Predito (%)	Observado	Predito (%)
FVC (L)	4,31 \pm 0,95	104,63 \pm 12,66	4,31 \pm 0,94	104,72 \pm 12,24
FEV ₁ (L)	3,58 \pm 0,71	107,09 \pm 13,74	3,66 \pm 0,75	109,27 \pm 13,54
FEV ₁ /FVC (%)	83,81 \pm 7,69	102,81 \pm 8,94	85,36 \pm 6,10	104,81 \pm 7,32
FEF ₂₅₋₇₅ (L/sec)	4,00 \pm 1,06	110,18 \pm 27,84	4,33 \pm 1,11	118,72 \pm 29,19
FEF _{max} (L/sec)	9,11 \pm 2,57	117,54 \pm 22,65	9,23 \pm 2,15	119,90 \pm 19,89
FEF ₂₅ (L/sec)	7,48 \pm 1,81	106,81 \pm 24,75	7,36 \pm 1,92	105,36 \pm 25,97
FEF ₅₀ (L/sec)	4,80 \pm 1,30	106,18 \pm 30,69	4,96 \pm 1,64	108,81 \pm 35,11
FEF ₇₅ (L/sec)	1,80 \pm 0,57	88,36 \pm 33,29	1,99 \pm 0,74	96,63 \pm 42,26
Pacientes com transtornos de pânico sem medicação antipânico				
	Antes do salbutamol		Após o salbutamol	
	Observado	Predito (%)	Observado	Predito (%)
FVC (L)	4,15 \pm 0,85	102,90 \pm 11,64	4,16 \pm 0,92	102,90 \pm 12,42
FEV ₁ (L)	3,42 \pm 0,67*	101,81 \pm 14,40*	3,54 \pm 0,70#	105,18 \pm 13,25* #
FEV ₁ /FVC (%)	82,81 \pm 4,66	98,72 \pm 5,48	85,72 \pm 4,24	102,27 \pm 4,56
FEF ₂₅₋₇₅ (L/sec)	3,67 \pm 0,84*	100,45 \pm 25,70*	4,11 \pm 0,83#	112,09 \pm 24,44#
FEF _{max} (L/sec)	8,30 \pm 1,85	108,18 \pm 15,97	8,84 \pm 2,48	114,09 \pm 20,39
FEF ₂₅ (L/sec)	6,98 \pm 1,75	98,18 \pm 21,98	7,33 \pm 1,77	102,81 \pm 21,55
FEF ₅₀ (L/sec)	4,52 \pm 1,16	104,36 \pm 29,51	4,89 \pm 1,16	112,81 \pm 31,73
FEF ₇₅ (L/sec)	1,70 \pm 0,36	91,36 \pm 19,85	1,90 \pm 0,43	101,63 \pm 22,10

Valores são médias \pm DP de 11 pacientes com transtorno de pânico com e sem medicação antipânico, antes e após inalação de salbutamol.

CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no 1 seg; VEF₁/CVF: razão entre VEF₁ e CVF; FEF₂₅₋₇₅: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada; FEF_{max}: o maior fluxo instantâneo da manobra; fluxo expiratório forçado em 25% (FEF₂₅), 50% (FEF₅₀) e 75% (FEF₇₅) da capacidade vital forçada.

#: significativamente diferente do valor antes do salbutamol ($p < 0,05$); *: significativamente diferente do valor com medicação antipânico ($p < 0,05$).

Discussão

Nossos resultados sugerem que a função pulmonar em pacientes com TP é normal, como mencionado por Verburg *et al.*¹⁶. Somente um paciente apresentou obstrução leve de vias aéreas reversível à inalação de 400 µg de salbutamol. Esse achado poderia ser resultado de um erro amostral ou da presença de asma assintomática²⁶.

Observaram-se valores maiores de VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ em pacientes com medicação antipânico do que quando eles estavam no período de *washout*. Esse achado persistiu no VEF₁ mesmo após a inalação do broncodilatador. O salbutamol teve uma ação maior nos pacientes sem medicação antipânico, que apresentaram aumento significativo em VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅.

Olsson *et al.*¹⁸ observaram em ratos um aumento significativo da frequência respiratória antes do teste, em comparação com 5 e 15 semanas de tratamento com paroxetina. Após 15 semanas de tratamento, os ratos apresentaram redução da frequência respiratória em resposta à exposição ao CO₂. Sugeriram que a regulação da respiração pode ser um importante fator para o efeito antipânico da paroxetina. Olsson *et al.*¹⁸ não mencionaram a mudança na resposta à hiperventilação induzida pelo CO₂ como efeito da paroxetina em reduzir a ansiedade, pois consideraram que as concentrações do CO₂ não poderiam provocar ansiedade em ratos.

Alguns estudos preliminares observaram que a sertralina (ISRS) foi útil no manejo da dispneia na doença pulmonar obstrutiva crônica e nos transtornos de ansiedade e do humor comórbidos^{27,28}. Tem sido relatado que os níveis plasmáticos de serotonina livre estão aumentados em pacientes com asma sintomáticos^{29,30}. Lechin *et al.*²⁹ selecionaram randomicamente 69 crianças com asma para usar tianeptina (antidepressor) e/ou placebo em um estudo duplo-cego sequencial (*crossover*) que durou 52 semanas. A tianeptina causou uma redução súbita tanto na mensuração clínica como nos níveis plasmáticos de serotonina livre, além de melhora na função pulmonar. Nardi e Perna³¹ também discutiram o papel serotoninérgico do clonazepam.

Perna *et al.*¹⁵ especularam que a obstrução subclínica de pequenas vias aéreas em seu estudo poderia estar relacionada a anormalidades em mecanismos que controlam o tônus brônquico, especialmente o tônus da musculatura lisa de pequenas vias aéreas, finamente regulada pelo sistema nervoso autônomo (há influências colinérgicas, adrenérgicas e não colinérgicas e não adrenérgicas). Por outro lado, Carr *et al.*¹⁷ observaram que os pacientes com TP apresentaram vias aéreas mais dilatadas tanto em resposta a tarefas estressantes como não estressantes.

Embora as manobras de capacidade vital forçada pudessem aumentar os níveis de ansiedade em pacientes com TP por causa da hiperventilação e das interpretações catastróficas dos sintomas respiratórios³², principal-

mente após a inalação do salbutamol, observou-se que a mediana do SUDS variou de 1 a 3 (Figura 1), sem uma diferença significativa. Os pacientes com TP apresentaram níveis de ansiedade subjetiva similares, com ou sem medicação antipânico. Talvez o controle dos sintomas de pânico e agorafóbicos tenha sido responsável pelo baixo índice de ansiedade nesta amostra.

Do nosso conhecimento, o presente estudo difere dos demais por incluir pacientes com TP assintomáticos, cujos testes da função pulmonar foram realizados com e sem medicação antipânico. Alguns estudos observaram associação entre ataques de pânico e sensibilidade à ansiedade^{11,13}, que reflete uma preocupação do indivíduo sobre as consequências dos sintomas experimentados relacionados à ansiedade. Carr *et al.*¹³ demonstraram que os pacientes com TP, asmáticos e não asmáticos, exibiam um medo maior de sensações corporais no Body Sensations Questionnaire³³ e mais crenças negativas sobre as consequências da ansiedade no Anxiety Sensitivity Index³⁴ em comparação àqueles sem TP. Além disso, a presença de asma pura não teve efeito nessas medidas cognitivas relacionadas ao pânico, visto que somente os asmáticos com TP apresentaram escores elevados. Para finalizar, os escores entre asmáticos com TP tenderam a ser menores do que nos não asmáticos com TP. Carr *et al.*¹³ observaram que a sensibilidade à ansiedade não foi relacionada a quaisquer dos parâmetros pulmonares medidos (CVF, VEF₁, VEF₁/CVF ou FEF₅₀), logo sugerindo que a relação entre sensibilidade à ansiedade e TP não foi mediada pelo prejuízo extra na função pulmonar. Romano *et al.*³⁵ observaram redução significativa da sensibilidade à ansiedade após seis semanas de tratamento com citalopram (ISRS), sugerindo que o medo das consequências de sensações corporais poderia ser normalizado pelo tratamento farmacológico e que um mecanismo serotoninérgico poderia estar envolvido na modificação de uma distorção cognitiva presente no TP. Eles concluem que essa redução da sensibilidade à ansiedade após tratamento exclusivo com medicação contesta a ideia de que a diminuição da sensibilidade à ansiedade seja seletivamente mediada pelo tratamento cognitivo comportamental³⁶.

As limitações do estudo foram: 1) pequeno tamanho amostral. Nossos resultados precisam ser interpretados cautelosamente, pois o poder do teste realizado está abaixo do desejado. O tamanho da amostra também determinou a não estratificação dos pacientes em grupos de acordo com suas prescrições, por exemplo: um grupo com pacientes medicados somente com ISRS e outro somente em uso de antidepressor tricíclico; 2) os pacientes com TP não foram submetidos a uma avaliação médica completa; 3) não foi possível discriminar quais medicações atuaram na função pulmonar (antidepressor, benzodiazepínico ou ambos) em virtude da pequena amostra.

Estudos futuros são necessários para avaliar se a melhora na função pulmonar em pacientes com TP as-

sintomáticos se deve ao efeito antipânico no controle do tônus brônquico ou à redução da sensibilidade à ansiedade e de cognições relacionadas ao pânico. Estudos de seguimento com amostras de pacientes asmáticos com TP também poderiam mostrar o impacto do tratamento do TP nos sintomas respiratórios da asma. Além disso, estudos prospectivos, duplos-cegos, para avaliar a função pulmonar em pacientes com TP são necessários, desde a fase aguda até a fase de recuperação, e estratificados em grupos de acordo com a medicação em uso (apenas ISRS, apenas tricíclico, ou a associação desses com benzodiazepínico).

Agradecimentos

Financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), subsídio 304671/03-7.

Referências

- Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50(4):306-17.
- Ley R. Dyspneic-fear and catastrophic cognitions in hyperventilatory panic attacks. *Behav Res Ther*. 1989;27(2):549-54.
- Papp LA, Klein DF, Gorman JM. Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation, and panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150(8):1149-57.
- Asmundson GJ, Stein MB. A preliminary analysis of pulmonary function in panic disorder: implications for the dyspnea-fear theory. *J Anxiety Disord*. 1994;8:63-9.
- Stein MB, Millar TW, Larsen DK, Kryger MH. Irregular breathing during sleep in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152(8): 1168-73.
- McNally RJ, Hornig CD, Donnell CD. Clinical versus nonclinical panic. A test of suffocation false alarm theory. *Behav Res Ther*. 1995; 33(2):127-31.
- Vedvasova OA. Respiratory effects of stimulation of the limbic cortex in rats and their modulation with serotonin. *Bull Exp Biol Med*. 2005; 140(3):265-7.
- Perna G, Bertani A, Politi E, Colombo G, Bellodi L. Asthma and panic attacks. *Biol Psychiatry*. 1997;42(10):625-30.
- Nascimento I, Nardi AE, Valença AM, Lopes FL, Mezzasalma MA, Nascentes R, et al. Psychiatric disorders in asthmatics outpatients. *Psychiatry Res*. 2002;110(1):73-80.
- Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1125-30.
- Porzelius J, Vest M, Nochomovitz M. Respiratory function, cognitions, and panic in chronic obstructive pulmonary patients. *Behav Res Ther*. 1992;30(1):75-7.
- Carr RE, Lehrer PM, Hochron SM. Panic symptoms in asthma and panic disorder: a preliminary test of dyspnea-fear theory. *Behav Res Ther*. 1992;30(3):251-61.
- Carr RE, Lehrer PM, Rausch LL, Hochron SM. Anxiety sensitivity and panic attacks in an asthmatic population. *Behav Res Ther*. 1994;32(4):411-8.
- Van Peski-Oosterbaan AS, Spinhoven P, Van der Does AJ, Willems LN, Sterk PJ. Is there a specific relationship between asthma and panic disorder? *Behav Res Ther*. 1996;34(4):333-40.
- Perna G, Marconi C, Battaglia M, Bertani A, Panzacchi A, Bellodi L. Subclinical impairment of lung airways in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry*. 1994;36(9):601-5.
- Verburg K, De Leeuw M, Pols H, Griez E. No dynamic lung function abnormalities in panic disorder patients. *Biol Psychiatry*. 1997;41(7):834-6.
- Carr RE, Lehrer PM, Hochron SM, Jackson A. Effect of psychological stress on airway impedance in individuals with asthma and panic disorder. *J Abnor Psychol*. 1996;105(1):137-41.
- Olsson M, Annerbrink K, Bengtsson F, Hedner J, Eriksson E. Paroxetine influences respiration in rats: implications for the treatment of panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14(1):29-37.
- Perez JF, Sanderson MJ. The contraction of smooth muscle cells of intrapulmonary arterioles is determined by the frequency of Ca²⁺ oscillations induced by 5-HT and KCl. *J Gen Physiol*. 2005;125(6):555-67.
- Yeragani VK, Rao R, Tancer M, Uhde T. Paroxetine decreases respiratory irregularity of linear and nonlinear measures of respiration in patients with panic disorder. A preliminary report. *Neuropsychobiology*. 2004;49(2):53-7.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBM. Structured Clinical Interview Diagnostic (SCID) for DSM IV axis I Disorders – Clinician Version (SCID-CV). Washington: American Psychiatric Press; 1997.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV. 4th ed. Washington: American Psychiatric Press; 1994.
- American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144(5):1202-18.
- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725-34.
- Beck P, Kastrup M, Rafaelsen OJ. Mini-compendium of rating scales of anxiety, depression, mania, schizophrenia with corresponding DSM III syndromes. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1986;326:1-37.
- Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness. A curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(3):371-8.
- Papp LA, Weiss JR, Greenberg HE, Rifkin A, Scharf SM, Gorman JM, et al. Sertraline for chronic obstructive pulmonary disease and comorbid anxiety and mood disorders. *Am J Psychiatry*. 1995;152(10):1531.
- Smoller JW, Pollack MH, Systrom D, Kradin RL. Sertraline effects in dyspnea, in patients with obstructive airways disease. *Psychosomatics*. 1998;39(1):24-9.
- Lechin F, Van der Dijs B, Orozco B, Jara H, Rada I, Lechin ME, et al. The serotonin uptake-enhancing drug tianeptine suppresses asthmatic symptoms in children: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(10):918-25.
- Lechin F, Van der Dijs B, Lechin AE. Severe asthma and plasma serotonin. *Allergy*. 2002;57(3):258-9.
- Nardi AE, Perna G. Clonazepam in psychiatric disorders: an update. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(3):131-42.
- Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther*. 1986;24(4): 461-70.
- Chambless DL, Caputo GC, Bright P, Gallagher R. Assessment of fear of fear in agoraphobics: the body sensations questionnaire and the agoraphobic cognitions questionnaire. *J Consult Clin Psychol*. 1984;52(6):1090-7.
- Peterson RA, Reiss S. The manual for the Anxiety Sensitivity Index. Worthington: International Diagnostic System; 1987.
- Romano P, Van Beek N, Cucchi M, Biff S, Perna G. Anxiety sensitivity and modulation of the serotonergic system in patients with PD. *J Anxiety Disord*. 2004;18(3):423-31.
- Clark DM, Salkovski PM, Hackmann A, Middleton H, Anastasiades P, Gelder M. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of PD. *Br J Psychiatry*. 1994;164(6):759-69.