

## Manifestações respiratórias do transtorno de pânico: causas, consequências e implicações terapêuticas\*

Respiratory manifestations of panic disorder:  
causes, consequences and therapeutic implications

Aline Sardinha, Rafael Christophe da Rocha Freire,  
Walter Araújo Zin, Antonio Egidio Nardi

### Resumo

Múltiplas anormalidades respiratórias podem ser encontradas em pacientes com transtornos de ansiedade, particularmente no transtorno de pânico (TP). Indivíduos com TP experimentam ataques de pânico inesperados, caracterizados por ansiedade, medo e diversos sintomas autonômicos e respiratórios. A estimulação respiratória é um fenômeno comum durante os ataques de pânico. A anormalidade respiratória mais citada em pacientes com TP é a sensibilidade aumentada para o CO<sub>2</sub>, que originou a hipótese de uma disfunção fundamental nos mecanismos fisiológicos de controle da respiração no TP. Há evidências de que pacientes com TP com sintomas respiratórios predominantes são mais sensíveis a testes respiratórios do que aqueles sem a manifestação de tais sintomas, representando um subtipo distinto. Pacientes com TP tendem a hiperventilar e a reagir com pânico como resposta a estimulantes respiratórios como o CO<sub>2</sub>, gerando uma ativação de um circuito de medo hipersensível. Apesar de a fisiologia respiratória desses pacientes permanecer normal, algumas evidências recentes apontam a presença de disfunções subclínicas na respiração e em outras funções relacionadas à homeostase corporal. O circuito do medo, composto pelo hipocampo, córtex pré-frontal medial, amígdala e projeções do tronco cerebral, pode estar hipersensível em pacientes com TP. Essa teoria pode explicar por que os medicamentos e a terapia cognitivo-comportamental são claramente eficazes. Nosso objetivo foi revisar a relação entre respiração e TP, especialmente o subtipo respiratório de TP e a síndrome da hiperventilação, focalizando os testes respiratórios, bem como as hipóteses mecanísticas e as implicações farmacológicas dessa relação.

**Descritores:** Transtorno de pânico; Ansiedade; Respiração; Hiperventilação; Dióxido de carbono.

### Abstract

Multiple respiratory abnormalities can be found in anxiety disorders, especially in panic disorder (PD). Individuals with PD experience unexpected panic attacks, characterized by anxiety and fear, resulting in a number of autonomic and respiratory symptoms. Respiratory stimulation is a common event during panic attacks. The respiratory abnormality most often reported in PD patients is increased CO<sub>2</sub> sensitivity, which has given rise to the hypothesis of fundamental abnormalities in the physiological mechanisms that control breathing in PD. There is evidence that PD patients with dominant respiratory symptoms are more sensitive to respiratory tests than are those who do not manifest such symptoms, and that the former group constitutes a distinct subtype. Patients with PD tend to hyperventilate and to panic in response to respiratory stimulants such as CO<sub>2</sub>, triggering the activation of a hypersensitive fear network. Although respiratory physiology seems to remain normal in these subjects, recent evidence supports the idea that they present subclinical abnormalities in respiration and in other functions related to body homeostasis. The fear network, composed of the hippocampus, the medial prefrontal cortex, the amygdala and its brain stem projections, might be oversensitive in PD patients. This theory might explain why medication and cognitive-behavioral therapy are both clearly effective. Our aim was to review the relationship between respiration and PD, addressing the respiratory subtype of PD and the hyperventilation syndrome, with a focus on respiratory challenge tests, as well as on the current mechanistic concepts and the pharmacological implications of this relationship.

**Keywords:** Panic disorder; Anxiety; Respiration; Hyperventilation; Carbon dioxide.

\* Trabalho realizado no Laboratório de Pânico e Respiração do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UF RJ – e no Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – INCT – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Aline Sardinha. Laboratório de Pânico e Respiração, Av. Venceslau Brás, 71 Fundos, CEP 22290-140, Urca, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel 55 21 9417-2708. E-mail: alinesardinhapsi@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Recebido para publicação em 26/1/2009. Aprovado, após revisão, em 17/3/2009.

## Introdução

A respiração e seus mecanismos de controle exercem papel fundamental no desenvolvimento de transtornos de ansiedade, particularmente o transtorno de pânico.<sup>(1)</sup> O ataque de pânico se inicia tipicamente com uma repentina e inesperada sensação de terror associada a diversos sintomas autonômicos, especialmente sintomas cardiorrespiratórios.<sup>(2)</sup> O transtorno de pânico tem sido o foco de estudos sobre a relação entre o sistema respiratório e transtornos de ansiedade.<sup>(3)</sup>

A síndrome da hiperventilação observada durante ataques de pânico pode se manifestar de forma aguda ou crônica.<sup>(4)</sup> Nesse modelo conceitual, acredita-se que problemas respiratórios causem surtos de hiperventilação e alcalose respiratória, desencadeando vários sinais e sintomas somáticos, tais como tonturas, tremores e palpitações, que por sua vez geram medo e ansiedade.<sup>(3)</sup> Klein<sup>(5)</sup> propôs a existência de um “falso alarme de sufocação”, que desencadearia ataques de pânico espontâneos quando o cérebro erroneamente sinalizasse uma falta de ar, ativando inapropriadamente respostas autonômicas adaptativas para o sufocamento. A sensibilidade ao dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) pode estar envolvida nesse detector de sufocamento hipersensível<sup>(5)</sup> e vários testes respiratórios, como o teste de indução de pânico com inalação de CO<sub>2</sub>,<sup>(6)</sup> teste de indução de pânico com hiperventilação<sup>(7)</sup> e teste da apneia voluntária,<sup>(8)</sup> contribuíram para o desenvolvimento de hipóteses sobre o transtorno de pânico.<sup>(3,5)</sup> Pacientes com transtorno de pânico apresentam respostas fisiológicas e comportamentais anormais em testes respiratórios, muito semelhantes àquelas observadas durante ataques de pânico espontâneos.<sup>(4)</sup> A caracterização fenomenológica dos ataques de pânico e a resposta de pacientes com transtorno de pânico a testes respiratórios levou à classificação desses pacientes em subtipos. Briggs et al.<sup>(9)</sup> identificou um subgrupo de pacientes com transtorno de pânico que apresentavam sintomas respiratórios predominantes, caracterizados por grande número de ataques de pânico espontâneos, melhor resposta a antidepressivos, maior sensibilidade ao teste com CO<sub>2</sub> e maior severidade do transtorno de forma geral.

O objetivo desta revisão foi descrever a estreita relação entre o transtorno de pânico e a respiração, de modo a fornecer dados específicos que guiem o processo decisório na prática clínica diária. Abordamos o transtorno de pânico com sintomas respiratórios predominantes e os resul-

tados de testes respiratórios. Também discutimos as implicações terapêuticas e as atuais hipóteses mecânicas do transtorno de pânico.

## Síndrome da hiperventilação

Na síndrome da hiperventilação, há complexas interações entre distúrbios orgânicos, respiratórios, psiquiátricos e fisiológicos.<sup>(10)</sup> Transtornos de ansiedade, tais como o transtorno de pânico, estão associados a leve hiperventilação e outros padrões respiratórios anormais.<sup>(11)</sup> Há uma associação bidirecional entre hiperventilação e ansiedade, confirmada pelo fato de indivíduos com hiperventilação idiopática terem escores mais altos em escalas de ansiedade e depressão do que indivíduos-controle.<sup>(12)</sup> A hiperventilação pode, portanto, ser considerada uma causa, um correlato e uma consequência dos ataques de pânico.<sup>(1,11)</sup>

A hiperventilação aguda pode gerar anestesia, parestesia, ataxia, tremor, zumbido, extremidades frias, hiperhidrose palmar, tonturas, perda de consciência, perturbações visuais, dores de cabeça e dores no peito.<sup>(10)</sup> O transtorno de pânico e a síndrome da hiperventilação apresentam, portanto, sintomas em comum, uma vez que em ataques de pânico também observamos a maioria dos sintomas acima descritos, além de outros como falta de ar, sensação de asfixia, náusea, desrealização (uma alteração na percepção do mundo externo que faz com que ele pareça estranho ou irreal), despersonalização (uma alteração na percepção que causa a sensação de despreendimento dos processos mentais ou corporais), medo de morrer e medo de perder o controle.<sup>(2)</sup>

A hipótese predominante para explicar a sobreposição entre os sintomas da hiperventilação aguda e os do transtorno de pânico é que pacientes com transtorno de pânico sofrem de episódios crônicos de hiperventilação, nos quais tendem a apresentar alcalose hipocápnica causada por hiperventilação aguda induzida por estresse, o que gera os ataques de pânico. Há três principais achados experimentais que confirmam tal idéia. Primeiro, os ataques de pânico e a síndrome da hiperventilação causam dispneia, palpitações, tremores, parestesia e tonturas. Segundo, a síndrome da hiperventilação é encontrada em cerca de 40% dos pacientes com transtorno de pânico.<sup>(12)</sup> Terceiro, no teste de indução de hiperventilação aguda, no qual os pacientes são induzidos a hiperventilar

(30 ciclos/min) por 4 min, sintomas semelhantes ao pânico são observados em parcela significativa dos pacientes com transtorno de pânico.<sup>(7)</sup>

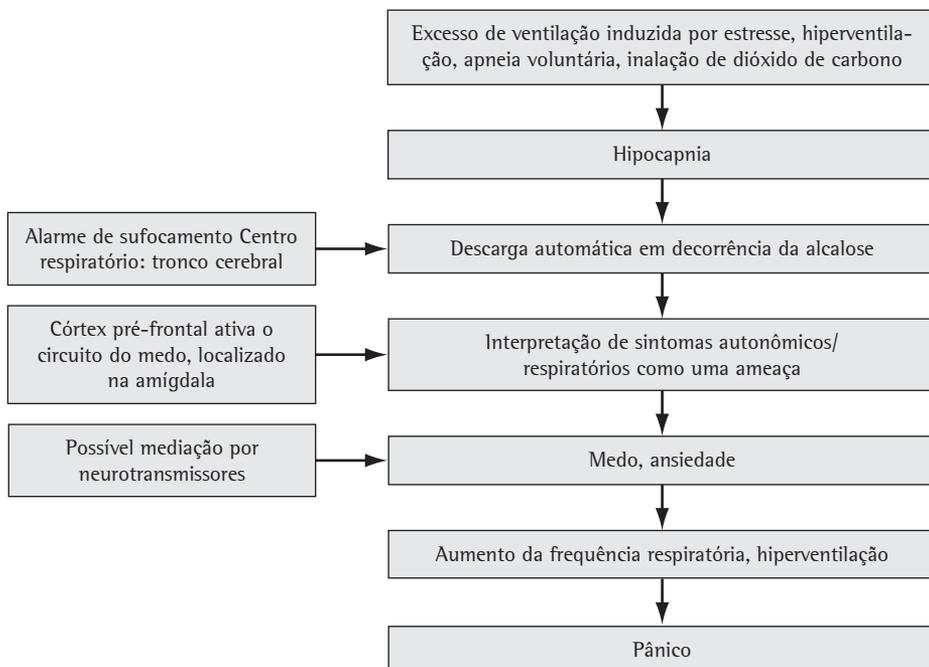
A hiperventilação por estresse gera sintomas frequentemente interpretados como risco de morte por pacientes que não sabem as consequências da ventilação excessiva.<sup>(13)</sup> A interpretação equivocada desses sintomas aumenta o medo e ativa o sistema nervoso autônomo, dessa forma aumentando a frequência respiratória, o que causa maior redução de  $\text{CO}_2$  e intensifica os sintomas hipocápnicos.<sup>(4)</sup> Isso cria um feedback positivo, o que aumenta a reação de pânico e leva a um ataque de pânico.

Uma das principais causas orgânicas da síndrome da hiperventilação é a asma.<sup>(10)</sup> Em uma população de pacientes com asma, verificou-se que 36% sofriam de síndrome da hiperventilação,<sup>(14)</sup> sendo que a maioria (78%) dos pacientes que sofriam de asma e síndrome da hiperventilação eram do sexo feminino. Além disso, pacientes com asma e síndrome da hiperventilação apresentavam dispneia basal frequentemente, eram mais sensíveis à ansiedade e buscavam com mais frequência o tratamento emergencial para exacerbações.

A asma, independente de sua severidade, também foi correlacionada ao transtorno de pânico e outras comorbidades

psiquiátricas.<sup>(15)</sup> Pacientes com asma e transtorno de pânico relatam pânico e medo, relacionados ou não à doença, com mais frequência do que pacientes sem transtorno de pânico. Pacientes com asma que relatam pânico e medo relacionados à doença também relatam pior qualidade de vida relacionada à saúde, inclusive distúrbios emocionais. Pânico e medo relacionados à asma foram associados a um maior número de atendimentos para cuidados primários devido à asma, maior irritabilidade durante crises de asma, maior restrição de atividades e aumento no uso de medicação de resgate.<sup>(14)</sup>

É possível que a hipocapnia induzida por hiperventilação cause sintomas que pacientes com asma não consigam controlar com medicação para a asma, comprometendo sua percepção sobre o manejo da doença.<sup>(16)</sup> A ansiedade clínica e as manifestações de pânico afetam direta e indiretamente a percepção dos sintomas e o manejo da asma; diretamente através dos efeitos de sintomas da ansiedade como a hiperventilação e indiretamente através das alterações no automanejo e na resposta médica. Dessa forma, intervenções comportamentais visando à melhora da qualidade de vida de tais pacientes e sua resposta ao tratamento devem ser investigadas.<sup>(17)</sup>



**Figura 1** - Mecanismos do ataque de pânico.

## Mecanismos subjacentes ao transtorno de pânico

### *Sensibilidade aumentada ao CO<sub>2</sub>*

Há duas linhas de evidência sugerindo que ataques de pânico originam-se no tronco cerebral.<sup>(3)</sup> A primeira sugere que a natureza dos sintomas pode ser explicada pelo aumento de impulsos do sistema nervoso autônomo. A segunda está relacionada à indução experimental de ataques de pânico com CO<sub>2</sub>, uma vez que o CO<sub>2</sub> afeta principalmente o tronco cerebral, especialmente o centro respiratório, localizado na formação reticular da medula oblongata e ponte.<sup>(3)</sup>

Klein<sup>(5)</sup> propôs que o ataque de pânico é decorrente da desregulação de um sistema de alarme desenvolvido filogeneticamente e direcionado à monitoração de sinais de sufocamento. Esse sistema de alarme foi evolucionariamente programado para se ativar quando há sinais metabólicos de asfixia e morte iminente. Como um sistema de alerta para a sobrevivência, é provável que esse monitor de sufocamento tenha uma função adaptativa profundamente enraizada e seja ativado apenas em circunstâncias extremas de risco de morte. A hipótese de Klein pode nos ajudar a entender a preeminência dos sintomas respiratórios em ataques de pânico. Uma falha nessa hipótese é que nenhum sistema de “falso alarme de sufocação” foi anatomicamente ou funcionalmente identificado no sistema nervoso central. Tentativas de se identificar o circuito do medo no cérebro devem se concentrar nas áreas quimiossensíveis do sistema nervoso central.

Considerando-se a natureza hiperóxica das substâncias usadas no teste com CO<sub>2</sub>,

qualquer influência que estimule as áreas periféricas quimiossensíveis ao oxigênio pode ser descartada. Estudos investigando o aumento ventilatório após a inalação de concentrações crescentes de CO<sub>2</sub> – o que indicaria disfunção ao nível das áreas quimiossensíveis do sistema nervoso central – obtiveram resultados contraditórios.<sup>(3)</sup> Isso pode ser parcialmente explicado pela falta de controle de variáveis de confusão e pela sabida variação na sensibilidade para CO<sub>2</sub> entre indivíduos.

Sabemos que a hipóxia intermitente pode ter efeito diferente em pacientes com transtorno de pânico e em pacientes-controle. No entanto, ainda precisamos identificar o mecanismo específico que faz com que esse fenômeno afete pacientes com transtorno de pânico. Há evidências de que as áreas quimiossensíveis do sistema nervoso central associadas a reações de pânico se estendem por vários núcleos do tronco cerebral, englobando o núcleo do trato solitário, o *locus ceruleus* e os núcleos da rafe, todos integrantes do amplo circuito respiratório do tronco cerebral.<sup>(3)</sup> Tais estruturas devem, portanto, ser consideradas as principais candidatas à função de detectores de sufocamento. Além disso, pacientes com transtorno de pânico parecem ter menor eficácia no controle homeostático quando seu equilíbrio fisiológico é desregulado por um agente causador de estresse respiratório.<sup>(18)</sup>

### *Predisposição genética*

A influência genética no pânico induzido por CO<sub>2</sub> também foi estudada. Já foi sugerido que a sensibilidade ao CO<sub>2</sub> é causada por um marcador específico herdado geneticamente.<sup>(19)</sup> Dessa forma, a sensibilidade ao CO<sub>2</sub> pode ser considerada uma expressão fenotípica de uma

**Quadro 1** – Aplicações práticas de cada teste respiratório.

Teste respiratório	Procedimento	Acurácia diagnóstica	Sintomas
Hiperventilação	30 ciclos/min por 4 min	++	Ataques de pânico com sintomas respiratórios predominantes em metade dos pacientes com transtorno de pânico
Apneia voluntária	Três provas com apneia voluntária após expiração não-forçada, 2 min de recuperação. Quarta prova: apneia voluntária após inalação até capacidade vital	+	Tempo de apneia voluntária mais curto em pacientes com transtorno de pânico; mais baixa PaCO <sub>2</sub> após a expiração e ansiedade
Inalação de dióxido de carbono (CO <sub>2</sub> )	Uma única inalação de uma mistura gasosa com 35% de CO <sub>2</sub> e 65% de oxigênio até a capacidade vital	+++	Sintomas neurovegetativos semelhantes ao pânico em indivíduos normais. Ataques de pânico na maioria dos pacientes com transtorno de pânico

**Quadro 2** – Sintomas e características clínicas do subtipo respiratório do transtorno de pânico.

Subtipo respiratório do transtorno de pânico	
Três ou mais dos seguintes sintomas:	Características clínicas:
1 Medo de morrer	Mais ataques de pânico espontâneos
2 Dores ou desconforto no peito	Hipersensibilidade ao dióxido de carbono
3 Falta de ar	Ataques de pânico em testes respiratórios
4 Parestesia	Melhor resposta a antidepressivos
5 Sensação de engasgamento	

predisposição genética já existente antes da manifestação clínica do transtorno de pânico.<sup>(20)</sup> Os mecanismos genéticos propostos incluem a expressão diferencial de quimiorreceptores e sua influência em sistemas neurotransmissores. O isolamento final de marcadores genéticos pode levar ao desenvolvimento de medidas preventivas em indivíduos vulneráveis. Ainda desconhecemos se a sensibilidade ao CO<sub>2</sub> e a hiperventilação por ela causada estão presentes em todos os indivíduos ou apenas em pacientes com transtorno de pânico. É possível que a sensibilidade ao CO<sub>2</sub> esteja relacionada a um subtipo específico do transtorno de pânico, que seja uma resposta homeostática hipersensível (“falso sistema de sufocação”) ou que seja simplesmente uma causa indireta do pânico em decorrência da irritação não-específica de receptores químicos ou mecânicos.

Muitos autores observaram que parentes saudáveis de pacientes com transtorno de pânico são significativamente mais propensos a apresentarem reações com o teste com CO<sub>2</sub> do que pacientes saudáveis sem histórico familiar de transtorno de pânico. Os autores de um estudo<sup>(21)</sup> relataram que a frequência dos ataques de pânico induzidos por CO<sub>2</sub> sugeria uma associação entre a hipersensibilidade ao CO<sub>2</sub> e a predisposição genética ao transtorno de pânico. Tais autores concluíram que pacientes com transtorno de pânico e indivíduos com predisposição genética ao desenvolvimento de transtorno de pânico apresentam maior risco de sentir sintomas de sufocamento.<sup>(21)</sup> Nesse mesmo estudo, descobriu-se que pacientes hipersensíveis ao CO<sub>2</sub> apresentavam risco significativamente maior de desenvolver o transtorno de pânico do que indivíduos com reação normal ao CO<sub>2</sub> (14,4% e 3,9%, respectivamente), o que sugere que a hipersensibilidade ao CO<sub>2</sub> está associada a um subtipo de transtorno de pânico especificamente relacionado a maior predisposição genética.<sup>(21)</sup> Os autores também relataram que o teste com CO<sub>2</sub> tinha valor preditivo, uma vez que parentes de pacientes com transtorno

de pânico com sintomas respiratórios apresentavam um risco quase três vezes maior para o pânico, e um risco quase seis vezes maior para o pânico com sintomas de sufocamento do que parentes de pacientes com transtorno de pânico sem sintomas respiratórios.<sup>(21)</sup> Filhos de pacientes com transtorno de pânico também apresentaram maior variabilidade em diversos parâmetros da fisiologia respiratória do que filhos de indivíduos saudáveis.<sup>(20)</sup>

Os resultados de todos esses estudos confirmam a idéia de que a conexão entre o pânico e a respiração pode ser o ponto de partida para novos estudos que busquem identificar um padrão-ouro válido para se determinar o fenótipo do transtorno de pânico. A hipersensibilidade ao CO<sub>2</sub> carrega forte componente genético e parece estar significativamente relacionada à predisposição genética ao transtorno de pânico. Além disso, a hipersensibilidade ao CO<sub>2</sub> pode ser a expressão fenotípica da predisposição genética ao transtorno de pânico, mesmo quando não se manifesta clinicamente. Dessa forma, indivíduos com hipersensibilidade ao CO<sub>2</sub> ou anormalidades respiratórias devem ser considerados “afetados” em estudos genéticos moleculares. Alternativamente, a hipersensibilidade ao CO<sub>2</sub> pode ser considerada a expressão fenotípica de um dos genes envolvidos no subtipo respiratório do transtorno de pânico. Dessa forma, o “verdadeiro” fenótipo para estudos genéticos pode ser definido apenas por hipersensibilidade ao CO<sub>2</sub> e pânico com manifestação clínica. Se a etiologia do transtorno de pânico está intimamente relacionada a fatores genéticos e a hipersensibilidade ao CO<sub>2</sub> está relacionada à patogênese do transtorno de pânico, pode-se presumir que a hipersensibilidade ao CO<sub>2</sub> é modulada por influências genéticas. Essa hipótese foi confirmada pelos resultados de um estudo com gêmeos,<sup>(22)</sup> no qual verificou-se que as frequências de ataques de pânico induzidos por CO<sub>2</sub> foram significativamente maiores em gêmeos univitelinos do que em gêmeos bivitelinos (55,6% e 12,5%, respectivamente).

### ***Hipótese do sistema nervoso central***

É possível que o transtorno de pânico seja causado por disfunções nos sistemas serotoninérgico, opióide e ácido gama-aminobutírico. Embora longe de ser confirmada, a hipótese de que as anormalidades em neurotransmissores observadas no transtorno de pânico refletem uma função cerebral alterada é baseada na eficácia das drogas que modulam os neurotransmissores (por exemplo, serotonina) para o tratamento do transtorno de pânico. O sistema serotoninérgico influencia o comportamento de muitas áreas cerebrais envolvidas na regulação de funções corporais e receptores de serotonina já foram encontrados em diversos órgãos além do cérebro. Há muitas evidências da associação entre o sistema serotoninérgico e a função respiratória periférica. Transportadores de serotonina estão presentes em membranas pulmonares humanas e são importantes para a manutenção da patência das vias aéreas superiores na apneia obstrutiva do sono.<sup>(23,24)</sup> A sertralina, um inibidor da recaptção de serotonina, reduz a dispneia em pacientes com DPOC<sup>(25)</sup> e a paroxetina alivia os sintomas respiratórios em pacientes com apneia obstrutiva do sono.<sup>(26)</sup>

O sistema opióide endógeno é reconhecida-mente um importante regulador do comando ventilatório central.<sup>(27)</sup> Quando os receptores opióides são estimulados, a sensibilidade ao CO<sub>2</sub> diminui e a frequência respiratória é reduzida. Por outro lado, o antagonista de receptores opióides naloxona aumenta a resposta ventilatória à hipóxia hipercápnica em indivíduos normais.<sup>(28)</sup> A deficiência opióide pode explicar por que o lactato causa ataques de pânico.<sup>(29)</sup> Para investigar essa hipótese, um grupo de pesquisadores administrou por via endovenosa naloxona e lactato sódico em doze indivíduos controle.<sup>(28)</sup> Embora nenhum dos indivíduos tenha tido ansiedade, medo ou ataque de pânico, todos apresentaram sintomas de pânico e aumento do volume corrente.

Estudos recentes analisaram a neurobiologia das respostas de medo condicionadas, empregando um modelo de transtorno de pânico que buscava integrar achados de neuroquímica, de neuroimagem e de tratamento com dados pré-clínicos.<sup>(1,3,29)</sup> Acredita-se que ataques de pânico são decorrentes de um circuito do medo hipersensível, localizado no núcleo central da amígdala (NCA). A informação sensorial para o estímulo de medo condicionado atravessa o tálamo anterior até o núcleo lateral da amígdala

e é depois transferida ao NCA, onde toda a informação é coletada e as respostas autonômicas e comportamentais são coordenadas. O NCA envia estímulos para as seguintes estruturas: núcleo parabraquial, aumentando a frequência respiratória<sup>(29)</sup>; núcleo lateral do hipotálamo, ativando o sistema nervoso simpático; *locus ceruleus*, aumentando a liberação de norepinefrina, a pressão arterial, a frequência cardíaca e a resposta comportamental ao medo; e núcleo paraventricular do hipotálamo, aumentando a liberação de hormônio adrenocorticotrópico. Uma projeção do NCA para a substância cinzenta periaquedutal é responsável por respostas comportamentais adicionais, incluindo comportamentos de defesa e paralisia postural.

Embora a amígdala receba informações sensoriais diretamente de estruturas do tronco cerebral e tálamo sensorial, proporcionando uma resposta rápida a estímulos potencialmente perigosos, ela também recebe aferências de regiões corticais envolvidas no processamento e avaliação de informação sensorial.<sup>(3,30)</sup> Há também importantes conexões recíprocas entre a amígdala e o tálamo sensorial, córtex pré-frontal, ínsula e córtex somatosensorial primário. Um déficit neurocognitivo poderia resultar em uma interpretação errônea de informações sensoriais, levando a uma ativação inapropriada do circuito do medo através de estímulos excitatórios equivocados para a amígdala.

Um déficit na coordenação dos estímulos do córtex e do tronco cerebral poderia levar à ativação anormal da amígdala, gerando estímulos comportamentais, autonômicos e neuroendócrinos. O pânico é decorrente da hipersensibilidade do circuito do medo, que inclui o córtex pré-frontal, a ínsula, o tálamo e as amígdalas, bem como as projeções da amígdala para o tronco cerebral e hipotálamo.<sup>(3,29)</sup> Evidências que confirmam essa idéia foram obtidas em estudos recentes com neuroimagem, indicando que a amígdala, o córtex cingulado anterior e a ínsula são fundamentais na fisiopatologia de transtornos de ansiedade.<sup>(30)</sup>

Além de evidências da estreita conexão entre a amígdala e o corpo carotídeo, já foi sugerido que a direta sensibilidade da amígdala a alterações ácidas ou básicas, juntamente com as interconexões entre a amígdala e o núcleo parabraquial,<sup>(31)</sup> constituem uma via alternativa que liga sinais respiratórios ao pânico.<sup>(32)</sup> O possível papel da hipóxia como um indicador de asfixia e a suposta sensibilidade à anoxia dos pacientes com transtorno de pânico são confir-

mados por resultados de estudos com animais que relataram que a amígdala e o hipocampo são particularmente sensíveis ao estímulo anóxico. Um resumo do processo de ataque de pânico pode ser observado na Figura 1.

## Testes diagnósticos

Os diversos testes diagnósticos utilizados são comparados no Quadro 1.

### *Hiperventilação*

O teste de indução de pânico com hiperventilação aguda (30 ciclos/min por 4 min) pode causar sintomas semelhantes a pânico em uma parcela significativa de pacientes com transtorno de pânico.<sup>(33)</sup> Em um estudo prévio,<sup>(7)</sup> nosso grupo descreveu as características clínicas de ataques de pânico induzidos por hiperventilação em pacientes com transtorno de pânico, comparando tais ataques a ataques de pânico espontâneos nos mesmos pacientes e a ataques de pânico em pacientes com transtorno de pânico não sensíveis ao teste de hiperventilação. Dentre os 88 pacientes com transtorno de pânico, 45 (51.1%) tiveram um ataque de pânico após a hiperventilação. Os pacientes que reagiram com pânico durante o teste geralmente apresentavam histórico familiar de transtornos mentais, eram mais velhos quando da manifestação clínica da doença e tinham histórico de episódios de depressão. Os ataques de pânico espontâneos ou induzidos foram bastante semelhantes nos indivíduos que desenvolveram ataques de pânico. No entanto, nos indivíduos que não reagiram com pânico após a hiperventilação os ataques de pânico espontâneos eram geralmente acompanhados de surtos de calor ou frio e raramente acompanhados de sintomas respiratórios como falta de ar, sensação de engasgamento, dores ou desconforto no peito, parestesia e medo de morrer. Em outro estudo envolvendo uma semana de automonitoramento, indivíduos com ataque de pânico induzido por hiperventilação relataram maior frequência e severidade dos sintomas respiratórios, preenchendo os critérios do subtipo respiratório do transtorno de pânico.<sup>(9)</sup>

Embora esses dados pareçam corroborar o papel causal da hiperventilação, há evidências contrárias e um crescente número de estudos questiona se a hiperventilação aguda pode realmente causar ataques de pânico. Tais estudos sugerem que, embora a hiperventilação possa

causar certo nível de ansiedade, ela não induz pacientes com transtorno de pânico a terem uma reação semelhante a ataques de pânico espontâneos.<sup>(34)</sup> É, no entanto, evidente que alguns pacientes com transtorno de pânico apresentam sintomas relacionados à hiperventilação, como sugerido por evidências da relação entre a severidade dos sintomas de ansiedade induzidos pela hiperventilação e a redução gradativa do fluxo sanguíneo para o cérebro como resposta à hiperventilação alveolar induzida pela hipocapnia.<sup>(3)</sup> Por fim, vários estudos demonstraram que a hipercapnia tem certamente maior efeito indutor de pânico do que a hiperventilação, embora ainda não exista consenso entre os autores.

### *Apneia voluntária*

O teste da apneia voluntária, um método simples para aumentar o CO<sub>2</sub> endógeno, aumenta a PaCO<sub>2</sub> e diminui a PaO<sub>2</sub>, resultando em estimulação de quimiorreceptores e forte impulso para retomar a respiração.<sup>(34)</sup> Van der Does<sup>(35)</sup> desenvolveu um teste de apneia voluntária que consiste em quatro provas. Em cada uma das três primeiras provas há um período de antecipação de 1 min, seguido de parada respiratória em capacidade residual funcional, e um período de recuperação de 2 min. Nessas provas, os indivíduos são instruídos a parar de respirar, expirar normalmente (expiração não-forçada) e continuar em apneia pelo maior tempo possível. A quarta prova consiste em manter-se em apneia após a inalação até a capacidade vital. Um cronômetro é usado para medir o tempo de apneia voluntária. O nível de ansiedade antes e após o teste é avaliado, bem como os sintomas do transtorno de pânico.

De acordo com a hipótese de Klein,<sup>(5)</sup> pacientes com transtorno de pânico são mais sensíveis ao aumento de CO<sub>2</sub>, não sendo capazes de manter-se em apneia por muito tempo. Foi observado que tanto o tempo de apneia<sup>(36)</sup> quanto a pressão expiratória final de CO<sub>2</sub> foram menores em pacientes com transtornos de pânico do que no grupo controle, o que mostra uma tolerância mais baixa ao CO<sub>2</sub> no primeiro grupo.<sup>(37)</sup> Também se observou mais ansiedade e ataques de pânico durante o procedimento de apneia voluntária.<sup>(8)</sup> *Teste de indução de pânico com CO<sub>2</sub>*

Dentre os inúmeros agentes capazes de causar ataques de pânico em pacientes com transtorno de pânico, o CO<sub>2</sub> é um dos mais eficazes.<sup>(38)</sup> Um

grupo de pesquisadores observou que indivíduos com transtorno de pânico tiveram reações semelhantes ao pânico poucos minutos após inalarem uma mistura gasosa com 5% de CO<sub>2</sub>, o que não ocorreu com os indivíduos controle.<sup>(4)</sup> Ataques de pânico induzidos por CO<sub>2</sub> foram associados à ativação cardiorrespiratória, com aumento da frequência respiratória, diminuição da resposta do volume corrente, taquicardia e aumento da pressão arterial.<sup>(4,6)</sup>

Um método alternativo para a indução de pânico com CO<sub>2</sub> requer uma única inalação até a capacidade vital de uma mistura gasosa com 35% de CO<sub>2</sub> e 65% de oxigênio.<sup>(6)</sup> Nessas condições, indivíduos saudáveis apresentam breve, porém acentuada estimulação respiratória acompanhada de sintomas neurovegetativos que se sobrepõem àqueles relatados por pacientes com transtornos de pânico. Em pacientes com transtornos de pânico, a mesma intervenção também causa um aumento acentuado e transitório na ansiedade semelhante a um ataque de pânico real.<sup>(6,39)</sup> Em um ambiente laboratorial controlado, o teste com uma única inalação de 35% de CO<sub>2</sub> é rápido e seus efeitos se dissipam completamente em questão de segundos. Foi demonstrado mais de uma vez que esse é um procedimento seguro e sem consequências indesejáveis a curto ou a longo prazo.<sup>(40)</sup>

O efeito do teste com CO<sub>2</sub> na atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) ainda precisa ser investigado; ademais, os dados disponíveis sobre o assunto são conflitantes. Foi observado que a inalação de baixas concentrações de CO<sub>2</sub> (5% ou 7%) não aumenta significativamente a liberação de cortisol em pacientes com transtorno de pânico ou em pacientes-controle, o que sugere que o CO<sub>2</sub> não ativa o eixo HPA.<sup>(41)</sup> No entanto, há relato de que a inalação de 35% de CO<sub>2</sub> aumenta a liberação de cortisol em indivíduos normais.<sup>(42)</sup> Outra hipótese para explicar o elo entre a respiração e o eixo HPA é a de que tanto o eixo HPA quanto os sistemas de controle respiratório são reativos a dicas contextuais, tais como novidades ou a antecipação de um teste.<sup>(43)</sup>

### ***Transtorno de pânico com sintomas respiratórios predominantes: subtipo respiratório***

Há inúmeras evidências científicas da existência de um subtipo respiratório do transtorno de pânico. Os sintomas e as características clínicas desse subtipo são descritos no Quadro 2.

Um grupo de pesquisadores avaliou 1.108 pacientes com transtorno de pânico e observou que um subtipo distinto poderia ser definido pela presença de quatro ou cinco dos seguintes sintomas durante um ataque de pânico<sup>(9)</sup>: medo de morrer, dores ou desconforto no peito, falta de ar, parestesia e sensação de engasgamento. Pacientes com três ou menos desses sintomas foram classificados como portadores do subtipo não-respiratório. Os pacientes com sintomas respiratórios predominantes também apresentaram características específicas, tais como maior número de ataques de pânico espontâneos, e uma aparentemente melhor resposta a antidepressivos, enquanto que pacientes sem predominância de sintomas respiratórios apresentaram mais ataques de pânico circunstanciais e uma aparentemente melhor resposta a benzodiazepínicos.<sup>(9)</sup> Estudos recentes confirmaram que sintomas respiratórios são os melhores preditores do estado subjetivo definido como transtorno de pânico de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), Quarta Edição.<sup>(44)</sup>

Em um estudo,<sup>(45)</sup> 15 (93.7%) dos 16 pacientes que apresentaram o subtipo respiratório do transtorno de pânico e 5 (43.4%) dos 11 pacientes com o subtipo não-respiratório tiveram um ataque de pânico durante um dos dois testes feitos com CO<sub>2</sub>. Outro estudo usou o teste com 35% de CO<sub>2</sub> e o teste de hiperventilação para comparar 117 pacientes com transtorno de pânico (subtipos respiratório e não-respiratório). Dos pacientes com o subtipo respiratório do transtorno de pânico, 80.3% tiveram um ataque de pânico em resposta ao teste com CO<sub>2</sub> e 53.0% tiveram um ataque de pânico em resposta ao teste de hiperventilação. No entanto, apenas 11.8% dos pacientes com o subtipo não-respiratório do transtorno de pânico tiveram um ataque de pânico com o teste com CO<sub>2</sub>, e 33.3% tiveram um ataque de pânico com o teste de hiperventilação.<sup>(46)</sup>

Esses achados apontam para uma nova perspectiva no tratamento do transtorno de pânico, com intervenções focadas na respiração sendo propostas e testadas para o tratamento de pacientes com transtorno de pânico. Um estudo recente obteve evidências preliminares de que o aumento da pressão expiratória final de CO<sub>2</sub>, promovido através do feedback capnográfico, é

benéfico para o tratamento de pacientes com transtorno de pânico, com efeitos moderados a amplos.<sup>(47)</sup> Além disso, o treinamento respiratório com foco na PaCO<sub>2</sub> parece reduzir o medo das sensações corporais em pacientes com transtorno de pânico.<sup>(48)</sup>

### ***Implicações farmacológicas***

Os resultados de alguns estudos sugerem que drogas anti-pânico modulam a fisiologia respiratória. Foi observado que doze semanas de tratamento anti-pânico com antidepressivos tricíclicos, especialmente imipramina e clomipramina, reduzem significativamente a sensibilidade ao CO<sub>2</sub> (expressa em ventilação-minuto e concentração de CO<sub>2</sub> após a expiração) em pacientes com transtorno de pânico, enquanto que em indivíduos saudáveis isso não ocorreu.<sup>(48)</sup> Resultados similares foram obtidos com clomipramina<sup>(49)</sup> e inibidores da recaptção de serotonina como fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina e citalopram.<sup>(50-53)</sup> Já foi demonstrado que benzodiazepínicos de alta potência reduzem a resposta de pânico e ansiedade causada por misturas gasosas hipercápnicas.<sup>(54)</sup> Inibidores de monoamina oxidase também reduzem a reatividade ao CO<sub>2</sub>.<sup>(55)</sup>

É importante salientar que o consumo de álcool diminui a sensibilidade ao CO<sub>2</sub> em pacientes com transtorno de pânico,<sup>(56)</sup> achado este que talvez justifique os altos níveis de alcoolismo entre indivíduos com transtorno de pânico.

Há evidências de que o subtipo respiratório e o subtipo não-respiratório do transtorno de pânico respondem de maneira diferente a intervenções farmacológicas.<sup>(9)</sup> Pacientes do subtipo respiratório respondem melhor ao uso de imipramina, enquanto que pacientes do subtipo não-respiratório respondem melhor ao uso do benzodiazepínico de alta potência alprazolam.<sup>(9)</sup> Além disso, pacientes do subtipo respiratório apresentam resposta mais rápida (após 8 semanas de tratamento) ao tratamento com nortriptilina (um antidepressivo tricíclico de segunda geração) do que pacientes do subtipo não-respiratório, embora os dois subtipos apresentem melhora semelhante após 52 semanas de tratamento.<sup>(57)</sup> Resultados semelhantes foram observados com o benzodiazepínico de alta potência clonazepam.<sup>(58)</sup>

### **Considerações finais**

Há muitas evidências de que, durante o ataque de pânico, a estimulação respiratória é um evento comum em pacientes com transtornos de pânico. Certas anormalidades respiratórias, tais como o aumento da sensibilidade ao CO<sub>2</sub> e respiração torácica, foram detectadas em pacientes com transtorno de pânico. Parece haver uma anormalidade básica nos mecanismos fisiológicos que controlam a respiração em pacientes com transtornos de pânico. Evidências sugerem que a fisiologia respiratória continua normal em pacientes com transtorno de pânico e que sua tendência a hiperventilar e a reagir com pânico em resposta a estimulantes respiratórios como o CO<sub>2</sub> é na verdade a ativação de um circuito do medo hipersensível. No entanto, evidências recentes confirmam que tais pacientes apresentam disfunções subclínicas na respiração e em outras funções relacionadas à homeostase corporal. Dessa forma, devemos considerar o papel exercido por um centro cerebral mais primitivo e baixo que o sistema límbico. O conhecimento atual sobre a anatomia do circuito do medo foi coletado em estudos pré-clínicos que identificaram vias cerebrais responsáveis pela aquisição e manutenção do medo condicionado. A amígdala e suas projeções para o tronco cerebral, juntamente com o hipocampo e o córtex pré-frontal medial fazem parte desse circuito. Tentativas de se obter imagens desse sistema durante ataques de pânico não foram conclusivas. No entanto, a teoria de que o circuito do medo é atuante e hiperativo em pacientes com transtorno de pânico pode explicar por que os medicamentos e a terapia cognitivo-comportamental são claramente eficazes. Embora ainda não esteja claro se a anormalidade funcional que gera os ataques de pânico está associada ao sistema límbico (e portanto basicamente ligada ao medo) ou se está associada ao tronco cerebral (e portanto basicamente ligada a uma emoção primária), devemos considerar que existem complexas relações entre essas duas áreas cerebrais. Dessa forma, o transtorno de pânico deve ser visto, em linhas gerais, como o resultado complexo de múltiplas interações entre vários circuitos cerebrais. As evidências de anormalidades em vários sistemas neuroquímicos podem ser apenas uma expressão da complexa interação entre os circuitos cerebrais. Consequentemente, não se justificam as tentativas de se buscar, dentre os vários componentes desse complexo,

um único elemento causador do transtorno de pânico.

## Referências

1. Nardi AE, Freire RC, Zin WA. Panic disorder and control of breathing. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167(1):133-43.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fourth ed. (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
3. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*. 2000;157(4):493-505.
4. Gorman JM, Papp LA, Coplan JD, Martinez JM, Lennon S, Goetz RR, et al. Anxiogenic effects of CO<sub>2</sub> and hyperventilation in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1994;151(4):547-53.
5. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(4):306-17.
6. Griez EJ, Lousberg H, van den Hout MA, van der Molen GM. CO<sub>2</sub> vulnerability in panic disorder. *Psychiatry Res*. 1987;20(2):87-95.
7. Nardi AE, Lopes FL, Valença AM, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin WA. Psychopathological description of hyperventilation-induced panic attacks: a comparison with spontaneous panic attacks. *Psychopathology*. 2004;37(1):29-35.
8. Nardi AE, Nascimento I, Valença AM, Lopes FL, Mezzasalma MA, Zin WA. Panic disorder in a breath-holding challenge test: a simple tool for a better diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):718-22.
9. Briggs AC, Stretch DD, Brandon S. Subtyping of panic disorder by symptom profile. *Br J Psychiatry*. 1993;163:201-9.
10. Gardner WN. The pathophysiology of hyperventilation disorders. *Chest*. 1996;109(2):516-34.
11. Nardi AE, Valença AM, Nascimento I, Mezzasalma MA, Lopes FL, Zin WA. Hyperventilation in panic disorder patients and healthy first-degree relatives. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33(11):1317-23.
12. Nardi AE, Valença AM, Nascimento I, Zin WA. Hyperventilation challenge test in panic disorder and depression with panic attacks. *Psychiatry Res*. 2001;105(1-2):57-65.
13. Papp LA, Martinez JM, Klein DF, Coplan JD, Norman RG, Cole R, et al. Respiratory psychophysiology of panic disorder: three respiratory challenges in 98 subjects. *Am J Psychiatry*. 1997;154(11):1557-65.
14. Carvalho NS, Ribeiro PR, Ribeiro M, Nunes Mdo P, Cukier A, Stelmach R. Comparing asthma and chronic obstructive pulmonary disease in terms of symptoms of anxiety and depression. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):1-6.
15. Valença AM, Falcão R, Freire RC, Nascimento I, Nascentes R, Zin WA, et al. The relationship between the severity of asthma and comorbidities with anxiety and depressive disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(3):206-8.
16. Ritz T, Rosenfield D, Meuret AE, Bobb C, Steptoe A. Hyperventilation symptoms are linked to a lower perceived health in asthma patients. *Ann Behav Med*. 2008;35(1):97-104.
17. Deshmukh VM, Toelle BG, Usherwood T, O'Grady B, Jenkins CR. Anxiety, panic and adult asthma: a cognitive-behavioral perspective. *Respir Med*. 2007;101(2):194-202.
18. Niccolai V, van Duinen MA, Griez EJ. Objective and subjective measures in recovery from a 35% carbon dioxide challenge. *Can J Psychiatry*. 2008;53(11):737-44.
19. Cavallini MC, Perna G, Caldirola D, Bellodi L. A segregation study of panic disorder in families of panic patients responsive to the 35% CO<sub>2</sub> challenge. *Biol Psychiatry*. 1999;46(6):815-20.
20. Perna G, Ieva A, Caldirola D, Bertani A, Bellodi L. Respiration in children at risk for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(2):185-6.
21. Horwath E, Adams P, Wickramaratne P, Pine D, Weissman MM. Panic disorder with smothering symptoms: evidence for increased risk in first-degree relatives. *Depress Anxiety*. 1997;6(4):147-53.
22. Bellodi L, Perna G, Caldirola D, Arancio C, Bertani A, Di Bella D. CO<sub>2</sub>-induced panic attacks: a twin study. *Am J Psychiatry*. 1998;155(9):1184-8.
23. Suhara T, Sudo Y, Yoshida K, Okubo Y, Fukuda H, Obata T, et al. Lung as reservoir for antidepressants in pharmacokinetic drug interactions. *Lancet*. 1998;351(9099):332-5.
24. Veasey SC, Panckeri KA, Hoffman EA, Pack AI, Hendricks JC. The effects of serotonin antagonists in an animal model of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):776-86.
25. Smoller JW, Pollack MH, Systrom D, Kradin RL. Sertraline effects on dyspnea in patients with obstructive airways disease. *Psychosomatics*. 1998;39(1):24-9.
26. Kraiczi H, Hedner J, Dahlöf P, Ejnell H, Carlson J. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1999;22(1):61-7.
27. Fleetham JA, Clarke H, Dhingra S, Chernick V, Anthonisen NR. Endogenous opiates and chemical control of breathing in humans. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121(6):1045-9.
28. Akiyama Y, Nishimura M, Kobayashi S, Yoshioka A, Yamamoto M, Miyamoto K, et al. Effects of naloxone on the sensation of dyspnea during acute respiratory stress in normal adults. *J Appl Physiol*. 1993;74(2):590-5.
29. Mezzasalma MA, Valença AM, Lopes FL, Nascimento I, Zin WA, Nardi AE. Neuroanatomy of panic disorder [Article in Portuguese]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(3):202-6.
30. Ferrari MC, Busatto GF, McGuire PK, Crippa JA. Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(3):251-64.
31. Takeuchi Y, McLean JH, Hopkins DA. Reciprocal connections between the amygdala and parabrachial nuclei: ultrastructural demonstration by degeneration and axonal transport of horseradish peroxidase in the cat. *Brain Res*. 1982;239(2):583-8.
32. Garssen B, van Veenendaal W, Bloemink R. Agoraphobia and the hyperventilation syndrome. *Behav Res Ther*. 1983;21(6):643-9.
33. Lindsay S, Saqi S, Bass C. The test-retest reliability of the hyperventilation provocation test. *J Psychosom Res*. 1991;35(2-3):155-62.
34. Zandbergen J, Strahm M, Pols H, Griez EJ. Breath-holding in panic disorder. *Compr Psychiatry*. 1992;33(1):47-51.
35. Willem Van der Does AJ. Voluntary breath holding: not a suitable probe of the suffocation alarm in panic disorder. *Behav Res Ther*. 1997;35(8):779-84.
36. Rassovsky Y, Abrams K, Kushner MG. Suffocation and respiratory responses to carbon dioxide and breath holding challenges in individuals with panic disorder. *J Psychosom Res*. 2006;60(3):291-8.
37. Nardi AE, Nascimento I, Valença AM, Lopes FL, Zin WA, Mezzasalma MA, et al. A breath-holding challenge

- in panic disorder patients, their healthy first-degree relatives, and normal controls. *Respir Physiol Neurobiol*. 2002;133(1-2):43-7.
38. Nardi AE, Valença AM, Lopes FL, de-Melo-Neto VL, Freire RC, Veras AB, et al. Caffeine and 35% carbon dioxide challenge tests in panic disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22(4):231-40.
  39. Argyropoulos SV, Bailey JE, Hood SD, Kendrick AH, Rich AS, Laszlo G, et al. Inhalation of 35% CO<sub>2</sub> results in activation of the HPA axis in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27(6):715-29.
  40. Perna G, Battaglia M, Garberi A, Arancio C, Bertani A, Bellodi L. Carbon dioxide/oxygen challenge test in panic disorder. *Psychiatry Res*. 1994;52(2):159-71.
  41. Sinha SS, Coplan JD, Pine DS, Martinez JA, Klein DF, Gorman JM. Panic induced by carbon dioxide inhalation and lack of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation. *Psychiatry Res*. 1999;86(2):93-8.
  42. Abelson JL, Khan S, Lyubkin M, Giardino N. Respiratory irregularity and stress hormones in panic disorder: exploring potential linkages. *Depress Anxiety*. 2008;25(10):885-7.
  43. Colasanti A, Salamon E, Schruers K, van Diest R, van Duinen M, Griez EJ. Carbon dioxide-induced emotion and respiratory symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(13):3103-10.
  44. Meuret AE, Rosenfield D, Hofmann SG, Suvak MK, Roth WT. Changes in respiration mediate changes in fear of bodily sensations in panic disorder. *J Psychiatr Res*. 2009;43(6):634-41.
  45. Valença AM, Nardi AE, Nascimento I, Zin WA, Versiani M. Respiratory panic disorder subtype and sensitivity to the carbon dioxide challenge test. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(7):783-8.
  46. Freire RC, Lopes FL, Valença AM, Nascimento I, Veras AB, Mezzasalma MA, et al. Panic disorder respiratory subtype: a comparison between responses to hyperventilation and CO<sub>2</sub> challenge tests. *Psychiatry Res*. 2008;157(1-3):307-10.
  47. Meuret AE, Wilhelm FH, Ritz T, Roth WT. Feedback of end-tidal pCO<sub>2</sub> as a therapeutic approach for panic disorder. *J Psychiatr Res*. 2008;42(7):560-8.
  48. Gorman JM, Browne ST, Papp LA, Martinez J, Welkowitz L, Coplan JD, et al. Effect of antipanic treatment on response to carbon dioxide. *Biol Psychiatry*. 1997;42(11):982-91.
  49. Pols H, Lousberg H, Zandbergen J, Griez E. Panic disorder patients show decrease in ventilatory response to CO<sub>2</sub> after clomipramine treatment. *Psychiatry Res*. 1993;47(3):295-6.
  50. Bocola V, Trecco MD, Fabbri G, Paladini C, Sollecito A, Martucci N. Antipanic effect of fluoxetine measured by CO<sub>2</sub> challenge test. *Biol Psychiatry*. 1998;43(8):612-5.
  51. Perna G, Bertani A, Gabriele A, Politi E, Bellodi L. Modification of 35% carbon dioxide hypersensitivity across one week of treatment with clomipramine and fluvoxamine: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(3):173-8.
  52. Bertani A, Perna G, Arancio C, Caldirola D, Bellodi L. Pharmacologic effect of imipramine, paroxetine, and sertraline on 35% carbon dioxide hypersensitivity in panic patients: a double-blind, random, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(2):97-101.
  53. Bertani A, Caldirola D, Bussi R, Bellodi L, Perna G. The 35% CO<sub>2</sub> hyperreactivity and clinical symptomatology in patients with panic disorder after 1 week of treatment with citalopram: an open study. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(3):262-7.
  54. Nardi AE, Valença AM, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin WA. Double-blind acute clonazepam vs. placebo in carbon dioxide-induced panic attacks. *Psychiatry Res*. 2000;94(2):179-84.
  55. Perna G, Cocchi S, Bertani A, Arancio C, Bellodi L. Pharmacologic effect of toloxatone on reactivity to the 35% carbon dioxide challenge: a single-blind, random, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(6):414-8.
  56. Kushner MG, Mackenzie TB, Fiszdon J, Valentiner DP, Foa E, Anderson N, et al. The effects of alcohol consumption on laboratory-induced panic and state anxiety. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(3):264-70.
  57. Nardi AE, Nascimento I, Valença AM, Lopes FL, Mezzasalma MA, Zin WA, et al. Respiratory panic disorder subtype: acute and long-term response to nortriptyline, a noradrenergic tricyclic antidepressant. *Psychiatry Res*. 2003;120(3):283-93.
  58. Nardi AE, Valença AM, Nascimento I, Lopes FL, Mezzasalma MA, Freire RC, et al. A three-year follow-up study of patients with the respiratory subtype of panic disorder after treatment with clonazepam. *Psychiatry Res*. 2005;137(1-2):61-70.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Aline Sardinha***

Psicóloga. Laboratório de Pânico e Respiração do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

### ***Rafael Christophe da Rocha Freire***

Médico. Laboratório de Pânico e Respiração do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

### ***Walter Araújo Zin***

Pesquisador. Laboratório de Fisiologia da Respiração do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

### ***Antonio Egidio Nardi***

Professor Associado. Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.