Rev Bras Psiquiatr. 2012;34(Supl1):S01-S04



Revista Brasileira de Psiquiatria
RBPPsychiatry
Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association
Volume 34 • Supplement 1 • June/2012



EDITORIAL

# Desenvolvimentos do Pânico

Este editorial possibilita o levantamento de questões e conclusões pessoais, na esperança de estimular pesquisas relevantes. Klein descobriu por acaso, em 1959, que a imipramina bloqueava o ataque de pânico aparentemente espontâneo em pacientes não deprimidos, mais tarde considerados agorafóbicos.

Posteriormente, verificou-se que essas drogas antipânico específicas bloqueavam as ataques induzidos pelo lactato, embora os benzodiazepínicos de baixa potência e os betabloqueadores não o fizessem. Além disso, os pacientes com pânico de início precoce muitas vezes tinham história de grave distúrbio de ansiedade de separação, quase sempre manifesto como fobia escolar. Uma série de ataques geralmente após a puberdade levou à angústia crônica grave marcada pela antecipação temerosa de que o próximo ataque de pânico causaria a morte ou a loucura. Evitar as situações em que a ajuda não pode ser facilmente obtida (pontes, túneis, estradas etc.) se o pânico reocorresse levou a restrições de viagens longas e exigências por companhia. Essas evitações foram erroneamente consideradas fobias, já que não havia o medo, em si, de carros ou pontes. A exaustão da família levou à internação psiquiátrica pelo viés psicanalítico.[1]

Em 1967, Pitts descobriu, em estudos controlados com placebo, que o lactato de sódio administrado intravenosamente em pacientes com ataques de pânico espontâneos, então considerados neurose de ansiedade, poderia causar tais ataques regularmente. Além disso, outras infusões estressoras, como EDTA, não provocaram ataques, o que descartou o condicionamento como uma visão alternativa viável. Estudos posteriores descobriram que a inalação de dióxido de carbono a 5%-7% foi semelhante ao lactato IV como um estímulo panicogênico, enquanto a hiperventilação intencional em ar ambiente foi um estímulo panicogênico incomum. Isso contradizia a teoria da hiperventilação do transtorno do pânico. Tais reações de pânico raramente ocorreram em pacientes com outros transtornos de ansiedade, outros quadros psicopatológicos ou em indivíduos normais, exceto, estranhamente, em mulheres com síndrome pré-menstrual crônica grave.

Terapias inovadoras derivaram desse programa. Transtorno do pânico e agorafobia eram agora condições ambulatoriais tratáveis, embora infelizmente o DSM-III tenha distorcido a definição de agorafobia simplesmente escolhendo seis comportamentos frequentes de evitação como critérios, ignorando seus papéis na prevenção de busca por ajuda, bem como a utilidade de um companheiro de viagem.

O estudo do lactato iniciado por Jean Endicott e Wilma Harrison levou ao tratamento da SPM com ISRS. Rachel Klein demonstrou o valor da imipramina e da terapêutica no tratamento do transtorno de ansiedade de separação refratário (erroneamente rotulado de fobia escolar), o que preparou o terreno para o tratamento de crianças com ISRS.

Desde que o transtorno do pânico e a agorafobia foram descritos no DSM-III, uma enorme proliferação de estudos tentou esclarecer essa área. Embora o ataque de pânico parecesse semelhante ao de medo, havia características incongruentes. Mandel Cohen (1940) mostrou que tais ataques eram normalmente associados a uma acentuada falta de ar, o que não era característico de medo induzido por perigo externo. Além disso, de forma surpreendente, os estudos clínicos e de provocação do transtorno do pânico não causaram a reação emergencial de liberação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Assim, o ataque de pânico não era ataque de medo ou causado por um sistema de medo hipersensível.

Foi sugerido que, em vez de um sistema generalizado de alarme do HHA respondendo a todos os perigos, muitos mecanismos distintos de alarme/resposta evoluíram, ao longo do tempo, para lidar com diferentes perigos recorrentes. Tal sistema de alarme/resposta lidou com o perigo recorrente de sufocamento, cujo sistema de resposta afetiva e comportamental deve agir rapidamente para evitar os danos cerebrais anóxicos. A hipersensibilidade desse sistema aos sinais de possível asfixia poderia resultar em pânico e fuga. Inversamente, a insensibilidade ao dióxido de carbono existia na síndrome de hipoventilação congênita central. O estudo controlado de Preter e Klein com lactato em indivíduos normais descobriu

1516-4446 - ©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

um aumento do volume corrente semelhante ao que ocorre no pânico se a naloxona antecedesse o lactato intravenoso. Isso estava de acordo com a hipótese de que a inibição de um sistema opioide endógeno causava hipersensibilidade do sistema de alarme/resposta à asfixia.[2,3]

Surpreendentemente, a separação na primeira infância diminuiu a interação naloxona-lactato, o que implicou uma hipófise subclinicamente prejudicada nesses indivíduos normais. Isso estava de acordo com o excelente trabalho do grupo de Battaglia, que descobriu ligações ambientais gênicas entre transtorno de pânico, ansiedade de separação, inalação de 35% de $CO_2$ e ruptura familiar precoce.[4] O grupo de Pine mostrou a heterogeneidade no transtorno de ansiedade de separação como respostas distintas ao $CO_2$ ocorridas apenas em crianças com ansiedade de separação e pais com transtorno do pânico.[5]

Infelizmente, há muitos estudos não reproduzidos e muitas perguntas sem resposta. Existem pelo menos três grandes problemas sistemáticos com literatura relevante sobre o pânico. Embora existam muitos estudos de provocação, muito poucos abordam as curvas de dose-efeito ou as comparações entre os testes de provocação. Há pouca análise longitudinal detalhada. Por exemplo, os aumentos na sensibilidade do alarme de asfixia ocorrem antes das manifestações clínicas?

Há muito pouca replicação de estudos. Por exemplo, a importante descoberta de que a imipramina foi melhor que o alprazolam no tratamento de distúrbios do pânico marcados por falta de ar, e vice-versa, não foi reavaliada.

Esses problemas podem ser devidos ao projeto de concessão de financiamento, que não permite esforços programáticos a longo prazo. Além disso, os nossos principais jornais priorizam a novidade e a originalidade. Eles se recusam a aceitar replicações, muitas vezes de grande interesse científico.

Outros problemas farmacológicos não resolvidos são referentes se efeitos benéficos da imipramina sobre o transtorno de ansiedade generalizada são da mesma natureza que os efeitos sobre o transtorno do pânico. Doses diferem. A crise de angústia entre os ataques de pânico crônico é inteiramente atribuível à ansiedade antecipatória cognitiva ou é atribuível ao processo mais primitivo de sensibilização? A rápida eficácia antipânico dos benzodiazepínicos de alta potência é devida ao aumento da potência em miligrama ou há uma diferença farmacodinâmica?

Por que será que a asfixia por monóxido de carbono não é acompanhada por pânico? Será que isso está relacionado ao monóxido de carbono como um neurotransmissor inibitório no corpo carotídeo? A ablação do corpo carotídeo em animais experimentais impediria os efeitos semelhantes aos do pânico causado pela colecistocinina, que induz uma respiração ofegante reflexa (*gasp reflex*) semelhante à provocada por um *bolus* de cianeto durante o teste do tempo de circulação? Será que os opioides agonistas/antagonistas mistos, como a buprenorfina, poderiam servir como agentes eficazes e aceitáveis contra a dispneia e o pânico? A asfixia cognitivamente aguda produzida durante a paralisia com succinilcolina é acompanhada pela ativação do eixo HHA? Como os problemas respiratórios na infância são relatados como precursores do transtorno do pânico e como o tabagismo também é um precursor do transtorno do pânico, enquanto mascar tabaco não o é; será que isso quer dizer que a disfunção pulmonar, e não a nicotina, é o principal antecedente do transtorno do pânico?

Há relatos de que tanto a infusão de d-lactato quanto a de bicarbonato são panicogênicos efetivos em pacientes com transtorno do pânico, mas esses estudos heuristicamente importantes não foram repetidos.

Infelizmente, seria simples demais continuar, mas já se excedeu em muito o meu limite de palavras. Discussões são bem-vindas.

**Donald F. Klein, MD, DSc**
Professor Pesquisador, New York University,
Langone Medical Center
Department of Child and Adolescent
Psychiatry, Nova Iorque, EUA

## Referências

1. Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. Psychopharmacologia. 1964;5:397-408.
2. Klein DF, Gittelman R, Quitkin F, Rifkin A. Diagnosis & Drug Treatment of Psychiatric Disorders: Adults & Children (2nd Edition). Baltimore, MD Williams & Wilkins; 1983.
3. Preter M, Lee SH, Petkova E, Vannucci M, Kim S, Klein DF. Controlled cross-over study in normal subjects of naloxone-preceding-lactate infusions; respiratory and subjective responses: relationship to endogenous opioid system, suffocation false alarm theory and childhood parental loss. Psychol Med. 2011;41(2):385-93.
4. Roberson-Nay R, Klein DF, Klein RG, Mannuzza S, Moulton JL 3rd, Guardino M, Pine DS. Carbon dioxide hypersensitivity in separation-anxious offspring of parents with panic disorder. Biol Psychiatry. 2010;67(12):1171-7.
5. Spatola CA, Scaini S, Pesenti-Gritti P, Medland SE, Moruzzi S, Ogliari A, Tambs K, Battaglia M. Gene-environment interactions in panic disorder and $CO_2$ sensitivity: Effects of events occurring early in life. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2011;156B(1):79-88.