Rev Bras Psiquiatr. 2012;34(Supl1):S32-S52

ELSEVIER

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



ARTIGO

Transtorno do pânico e sistema respiratório: subtipo clínico e testes de provocação

Rafael C. Freire,[1] Antonio E. Nardi[1]

[1] Laboratório de Pânico e Respiração, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Rio de Janeiro, Brasil

DESCRITORES:
Transtornos de Ansiedade;
Dióxido de Carbono;
Ataque de Pânico;
Sistema Respiratório.

Resumo

Introdução: As anormalidades respiratórias estão associadas a transtornos de ansiedade, especialmente ao transtorno do pânico (TP). A estimulação respiratória em pacientes com TP durante os ataques de pânico está bem documentada na literatura, e vários problemas respiratórios como uma elevada sensibilidade ao CO_2 foram detectados em pacientes com TP. Os pesquisadores levantam a hipótese de que existe um distúrbio fundamental nos mecanismos fisiológicos que controlam a respiração no TP. *Métodos:* Os autores pesquisaram artigos sobre a conexão entre o sistema respiratório e TP, mais especificamente artigos sobre testes respiratórios, subtipo respiratório e conceitos mecanicistas atuais. *Conclusões:* Evidências recentes apoiam a existência de alterações subclínicas na respiração e em outras funções relacionadas à homeostase corporal em pacientes com TP. O circuito do medo, composto pelo hipocampo, córtex pré-frontal medial, amígdala e suas projeções para o tronco encefálico, pode estar anormalmente sensível em pacientes com TP, e os estimulantes respiratórios, como o CO_2, podem desencadear ataques de pânico. Estudos indicam que os pacientes com TP que apresentam sintomas respiratórios dominantes são particularmente sensíveis a testes respiratórios, comparados àqueles que não manifestam sintomas respiratórios dominantes, representando um subtipo distinto. A constatação de anormalidades em vários sistemas neuroquímicos pode ser a expressão da interação complexa entre os circuitos cerebrais.

Correspondência para: Rafael Christophe Freire; Laboratório de Pânico e Respiração; Universidade Federal do Rio de Janeiro; Rua Visconde de Pirajá 407/702, 22410-003, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; Phone: (+55 21) 25216147; E-mail: rafaelcrfreire@gmail.com

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

Introdução

Os problemas respiratórios estão associados à ansiedade, especialmente aos ataques de pânico (AP) e ao transtorno do pânico (TP).[1,2] Os pesquisadores vêm tentando entender a conexão entre o TP e o sistema respiratório[3] e elucidar o circuito neurobiológico que fundamenta os ataques e, portanto, lançar luz sobre as causas dos estados patológicos de ansiedade.[4-6]

Klein[4] propôs que os ataques de pânico espontâneos ocorrem quando a percepção de sufocamento do cérebro sinaliza erroneamente uma falta de ar, ativando inapropriadamente o sistema de alarme derivado do sufocamento. Tal disfunção deixaria o indivíduo vulnerável a "falsos alarmes de sufocamento", os chamados ataques de pânico. Os testes respiratórios têm sido pródigos em gerar hipóteses sobre o TP[3,4], indicando que a sensibilidade ao CO_2 seria parte de um detector de sufocamento hipersensível.[4] Os pacientes com TP apresentam respostas comportamentais e fisiológicas anormais aos testes respiratórios (de provocação).[7,8] Sintomas como falta de ar, sensação de "cabeça vazia", tonturas, parestesias e taquipneia foram descritos em psiquiatria e fisiologia respiratória em relação ao TP.[1,9] De forma significativa, os pacientes com TP relatam mais episódios de AP e ansiedade durante os testes respiratórios que os voluntários normais.[1,10,11] Há relatos de vários agentes capazes de provocar ataques de pânico agudos em pacientes com TP em condições laboratorias, incluindo alguns testes de provocação com dióxido de carbono,[12] hiperventilação,[13] e prender a respiração.[14] Esses testes laboratoriais podem provocar ataques do pânico que são muito semelhantes aos ataques espontâneos. A inalação de altas concentrações de CO_2 tem mostrado, de forma consistente, aumentar a ansiedade e provocar ataques do pânico em pacientes com TP.[15,16] Entre os numerosos agentes capazes de induzir ataques do pânico em pacientes com TP, o CO_2 é um dos agentes panicogênicos mais confiáveis.[17]

A caracterização fenomenológica dos ataques de pânico e a resposta dos pacientes com TP aos testes respiratórios levaram Briggs *et al.*[18] a descrever um subgrupo de pacientes com TP e sintomas respiratórios proeminentes que apresentou mais AP espontâneos e respondeu melhor aos antidepressivos, enquanto outros pacientes tiveram AP mais situacionais e responderam melhor aos benzodiazepínicos. Nessa linha de pensamento, Biber *et al.*[19] constataram que pacientes com TP e sintomas respiratórios proeminentes foram mais sensíveis ao teste de provocação com CO_2, tiveram um tempo de duração da doença significativamente mais longo, sintomas fóbicos e de pânico mais intensos e eram mais propensos ao tabagismo inveterado que os pacientes sem sintomas respiratórios.

O objetivo desta revisão é descrever a estreita relação entre o TP e a respiração; apresentar os achados dos testes respiratórios (hiperventilação e CO_2) e seu poder para discriminar pacientes com TP de controles normais e de outros pacientes com transtorno de ansiedade; discutir em detalhes o transtorno do pânico com sintomas respiratórios proeminentes e também discutir os atuais conceitos mecanicistas: aumento da sensibilidade ao CO_2, respostas vasculares cerebrais exageradas à hipocapnia, anormalidades do ritmo gerador central e alterações neurobiológicas.

Testes de provocação diagnósticos

Hiperventilação

O teste de hiperventilação aguda pode reproduzir sintomas semelhantes ao pânico em uma porcentagem significativa de pacientes com TP,[20] e a hiperventilação, ou seja, respiração que excede ao exigido pelo metabolismo, é frequentemente encontrada em associação com os AP.[21] A respiração e seus mecanismos de controle podem desempenhar um papel proeminente na geração de ansiedade anormal, especialmente no TP.[22] As análises que localizam os distúrbios respiratórios no centro dos AP são bastante recentes.[4,23,24] Desde então, a quantidade de dados que apoiam e aprofundam a compreensão de uma conexão entre a função vital de respirar e o TP vem se acumulando persistentemente.[3]

Alguns autores defendem o papel causal da hiperventilação no desenvolvimento dos AP:[13] os pacientes com TP podem ser portadores de hiperventilação crônica, que se transforma em alcalose hipocápnica como consequência da hiperventilação aguda induzida pelo estresse, provocando assim os AP. Essa hipótese foi sugerida a partir de três evidências experimentais importantes. Primeiro, os AP e a "síndrome de hiperventilação" apresentam sintomas comuns, tais como dispneia, palpitações, tremores, parestesias e fraqueza. Segundo, há relato de que a síndrome de hiperventilação e o TP ocorrem concomitantemente em cerca de 40% dos pacientes.[25] Terceiro, o teste de provocação com hiperventilação aguda, no qual os pacientes hiperventilam (30 inspirações por minuto) durante 4 minutos, reproduz sintomas semelhantes aos de pânico em uma porcentagem significativa de pacientes com TP.[13,20] Um número crescente de estudos questiona a capacidade de a hiperventilação aguda induzir AP;[1,24] eles sugerem que a hiperventilação, embora capaz

Tabela 1 Alterações fisiológicas durante os testes de provocação

Provocação com	pCO_2	Efeito
Hiperventilação	↓	• Vasoconstrição e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. • Ataque de pânico.
Inalação de CO_2	↑	• Estimulação dos quimiorreceptores. • Aumento da ventilação. • Ativação de um circuito do medo anormalmente sensível, o qual inclui o núcleo central da amígdala, hipocampo, região cinzenta periaquedutal e outras áreas do tronco cerebral. • Ataque de pânico.

pCO_2: pressão parcial de CO_2 no sangue.

de induzir alguma ansiedade, não pode desencadear uma reação semelhante aos AP espontâneos em pacientes com TP. Evidências experimentais sugerem que a hiperventilação é um componente significativo do TP, mas questionam a ideia de um suposto papel causal. Porém, é inquestionável que alguns pacientes com TP apresentam sintomas relacionados à hiperventilação, como também sugerido pela evidência de uma relação entre a gravidade dos sintomas de ansiedade induzidos pela hiperventilação e a diminuição gradual do fluxo sanguíneo cerebral em resposta à hiperventilação alveolar induzida pela hipercapnia.[3,5]

A hiperventilação induzida pelo estresse produz sintomas que predispoem as pessoas a interpretá-los erroneamente como uma ameaça à vida, caso elas não estejam cientes das consequências da hiperventilação.[11] A interpretação equivocada desses sintomas aumenta o medo e ativa o sistema nervoso autônomo, resultando no aumento da frequência respiratória que eliminará mais CO_2 e intensificará os sintomas hipocápnicos.[1] A hiperventilação tem sido considerada como uma causa, um correlato e uma consequência dos ataques de pânico.[22,26]

Nardi *et al.*[13] descreveram as características clínicas dos AP induzidos por hiperventilação em pacientes com TP e as compararam àquelas de seus AP espontâneos e com os AP espontâneos de pacientes com TP não sensíveis ao teste de provocação com hiperventilação. Oitenta e oito pacientes com TP foram submetidos a um teste de provocação com hiperventilação. No total, 51,1% dos pacientes (n = 45) com TP desenvolveram um AP após a hiperventilação. Os sintomas clínicos do AP mais grave foram registados em um diário durante uma semana pelos pacientes que sofreram AP induzidos por hiperventilação e pelos pacientes com TP não sensíveis a esse teste (AP induzido por não hiperventilação) e depois comparados. O grupo de AP induzido por hiperventilação teve sintomas respiratórios mais frequentes e graves, atendendo aos critérios para o subtipo de TP respiratório.[18]

O nosso grupo vem estudando a relação entre hiperventilação e AP, contrastando pacientes com TP a controles normais,[27] com parentes de primeiro grau saudáveis dos pacientes,[26] e outros transtornos de ansiedade e do humor.[25,28,29] Em todos os casos, o grupo TP apresentou maior sensibilidade ao teste de provocação com hiperventilação. Em um estudo anterior, submetemos os pacientes com TP ao teste de provocação com hiperventilação e comparamos os pacientes que desenvolveram AP àqueles que não os apresentaram.[13] Os pacientes que desenvolveram pânico durante o teste tinham com mais frequência uma história familiar de transtorno mental, idade mais avançada no início da doença e episódios depressivos anteriores mais frequentes. Os AP espontâneos e induzidos foram muito semelhantes nos indivíduos que apresentaram um AP, mas naqueles indivíduos que não desenvolveram pânico após a hiperventilação, os AP espontâneos foram acompanhados por uma quantidade maior de calafrios/calores e por uma frequência bem menor de sintomas respiratórios, tais como falta de ar, sensação de asfixia, dor no peito/desconforto, parestesias e medo de morrer.

Tabela 2 Diferenças entre os subtipos respiratório e não respiratório do TP

Tipo de evidência	SR	SNR	Referência
História familiar de TP	+	-	Freire *et al.*,[80] Nardi *et al.*,[76] Nardi *et al.*[77]
Comorbidade			
Com agorafobia	+	-	Roberson-Nay *et al.*[75]
Com TAS	+	-	Roberson-Nay *et al.*[75]
Com TAG	+	-	Roberson-Nay *et al.*[75]
Com fobia específica	+	-	Roberson-Nay *et al.*[75]
Pontuações nas escalas de gravidade do TP			
Impressão Clínica Geral	+	-	Valença *et al.*[78]
Índice de Sensibilidade à Ansiedade	+	-	Onur *et al.*[74]
Escala do Espectro Pânico/Agorafobia	+	-	Onur *et al.*[74]
Sensibilidade aos testes de provocação com CO_2			
Reinalação (5%)	+	-	Abrams *et al.*[79]
Inalação única (35%)	+	-	Biber *et al.*[19]
Inalação dupla (35%)	+	-	Freire *et al.*,[80] Valença *et al.*,[78] Nardi *et al.*[83]
Sensibilidade ao prender a respiração	+	-	Nardi *et al.*,[81] Nardi *et al.*[83]
Sensibilidade à hiperventilação	+	-	Freire *et al.*,[80] Nardi *et al.*[81]
Sensibilidade à cafeína	+	-	Nardi *et al.*[56]

TD: transtorno do pânico; TAS: transtorno de ansiedade social; TAG: transtorno de ansiedade generalizada; SR: subtipo respiratório; SNR: subtipo não respiratório.

Embora esses dados parecem apoiar a ideia de um papel causal da hiperventilação, várias evidências argumentam contra essa idea[1,30-35] e sugerem que, embora seja capaz de induzir alguma ansiedade, a hiperventilação não pode provocar uma reação semelhante aos AP espontâneos em pacientes com TP.[36] Os AP espontâneos, em regra, não estão associados a uma diminuição dos níveis de pCO_2,[37-39] e vários estudos relataram a ausência de hiperventilação basal crônica em pacientes com TP.[10,40,41] Os estudos que encontraram sinais de alcalose respiratória crônica foram inconclusivos, pois esses sinais não foram documentados em mais de 50% dos pacientes.[42-44] A hiperventilação crônica parece estar longe de ser específica para indivíduos com TP: sua presença foi constatada com a mesma frequência em pacientes com outros transtornos de ansiedade.[35] Por fim, muitos estudos[1,32,34], mas nem todos,[45] mostram que a hipercapnia é definitivamente um provocador panicogênico mais forte que a hiperventilação.

Dióxido de carbono

O teste de provocação com CO_2 sugere uma forte relação entre a fisiopatologia do TP e os distúrbios no controle da respiração.[22] Schruers *et al*.[46] observaram que há poucas informações precisas sobre a sintomatologia dos ataques de pânico reais e com que exatidão eles são reproduzidos por um modelo experimental como o teste de 35% de CO_2. Provavelmente, um estudo sobre a associação entre CO_2 e TP caracterizará melhor os subtipos de TP e seus mecanismos subjacentes.

Gorman *et al*.[31] observaram que os indivíduos com TP, ao contrário de controles saudáveis, desenvolvem uma reação semelhante ao pânico minutos após começarem a respirar uma mistura contendo 5% de CO_2. O ataque de pânico provocado com CO_2 está associado à ativação cardiorrespiratória, incluindo o aumento da frequência respiratória e embotamento da resposta ao volume corrente, taquicardia e aumento da pressão arterial.[11,31,47,48] Sanderson *et al*.[49] concluíram que, a despeito das notáveis diferenças metodológicas entre os vários estudos, está inequivocamente estabelecido que os indivíduos com TP são hipersensíveis a misturas de gases hipercápnicos.

Um método diferente de realizar testes de provocação com CO_2 também foi desenvolvido. Esse método consiste em uma única inalação até a capacidade vital de uma mistura gasosa com 35% de CO_2 e 65% de oxigênio.[50] Quando administrado a voluntários saudáveis, este tipo de teste resulta em um estímulo respiratório (breve, mas forte), seguido por sintomas neurovegetativos que em grande parte coincidem com aqueles relatados por pacientes com transtorno do pânico.[51,52] Nesses pacientes, a mesma intervenção provoca um aumento acentuado e transitório da ansiedade que foi equiparado ao AP real.[50,53,54] Administrado em ambiente laboratorial controlado, o teste de provocação com uma única inalação de 35% de CO_2 é rápido e seus efeitos desaparecem completamente em questão de segundos. Vários estudos têm demonstrado que o procedimento é seguro e isento de consequências indesejáveis a curto e longo prazos.[55,56] Foi estabelecido que a ansiedade desencadeada por CO_2 não é apenas uma reação de susto gerada por um forte estímulo fisiológico em indivíduos superestimulados.

Quando administrado a um grupo misto de pacientes com vários transtornos de ansiedade, todos eles com classificações comparáveis de excitação e ansiedade antecipatória, o teste com CO_2 afetou apenas aqueles com um diagnóstico de TP.[57] Os pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), em particular, não mostraram qualquer resposta significativa de ansiedade à inalação de 35% de CO_2.[58,59] Da mesma forma, os pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) mostraram pouco aumento da ansiedade subjetiva após uma inalação profunda de CO_2.[60,61] Entre os pacientes com fobia específica, fazendo uma distinção clara entre fobia de animal e fobia situacional, a provocação com 35% de CO_2 não afetou os pacientes com fobia de animais, enquanto aqueles com fobias situacionais apresentaram uma reação provocada pelo CO_2 parecida com aquela dos indivíduos com TP.[62]

Perna *et al*.[63] estudaram os sintomas de dispneia durante as inalações de 35% de CO_2. Cerca de metade dos pacientes com transtorno de pânico relatou: "Eu não consigo respirar fundo" e "Minha respiração não vai até o final". As declarações: "Eu me sinto sem fôlego"; "Minha respiração exige mais concentração" e "Minha respiração exige esforço", também foram muito comuns, e mais de 35% dos pacientes relataram esses sintomas. Os sintomas relatados não foram influenciados pelas variáveis sexo, idade ou nível de escolaridade. Os autores realizaram uma análise fatorial e identificaram três fatores responsáveis por 80% da variância: "esforço respiratório", "sensação de sufocamento" e "respiração rápida". O fator "esforço respiratório" descreve a consciência do esforço muscular durante a ativação dos músculos esqueléticos respiratórios supostamente decorrente da dissociação entre um comando motor respiratório central e uma resposta mecânica dos músculos respiratórios. Um padrão de respiração torácica e uma maior irregularidade e instabilidade nos padrões básicos de respiração, aspectos característicos dos pacientes com TP, poderiam afetar a capacidade dos pacientes com TP manterem uma homeostase respiratória adequada ao ocorrerem alterações externas ou internas. A dissociação entre o aumento no comando respiratório central, estimulado pelo CO_2, e uma redução na eficiência mecânica da resposta respiratória pode, portanto, levar a um aumento da sensação de esforço respiratório durante o teste de provocação com CO_2. O fator "sensação de sufocamento" decorre principalmente da estimulação de quimiorreceptores e envolve a ativação das regiões cerebelares e límbicas/paralímbicas. O fator "respiração rápida", o qual descreve um padrão de respiração rápida e superficial em resposta a uma carga mecânica excessiva, não foi associado à reatividade ao CO_2.

A panicogenicidade à inalação de CO_2 aumenta diante de antagonistas da serotonina, como metergoline[64] e depleção de triptofano,[65,66] e diminui com os ISRS.[67-69] Esses dados, juntamente com estudos que demonstram o bloqueio do pânico ao CO_2 pelos benzodiazepínicos[54] e antidepressivos tricíclicos,[67] sugerem que serotonina, GABA e neurotransmissão noradrenérgica desempenham um papel relevante no pânico induzido por CO_2.

A influência da genética no pânico provocado por CO_2 também foi considerada. Foi sugerido que a sensibilidade ao CO_2 reflete um marcador de traço encontrado nas famílias.[55,70,71] De acordo com esses pesquisadores a sensibilidade

ao CO_2 pode ser considerada uma expressão fenotípica de uma vulnerabilidade genética subjacente que pode existir antes do início clínico do TP.[72] Os mecanismos genéticos propostos incluem expressões diferenciais de quimiorreceptores e ativação do sistema neurotransmissor. O isolamento final de marcadores genéticos pode levar a medidas preventivas para os indivíduos vulneráveis.

O CO_2 pode representar outro método panicogênico seguro e eficaz, cujo funcionamento acontece principalmente pela estimulação da hiperventilação. Ainda não está esclarecido se a sensibilidade ao CO_2 e a hiperventilação associada são características de todos os indivíduos normais ou apenas dos pacientes que sofrem de ataques de pânico. É possível que a sensibilidade ao CO_2 esteja relacionada a um subtipo específico de TP, a uma resposta homeostática hipersensível ("alarme de sufocamento") ou simplesmente a uma causa indireta de pânico por meio de uma irritação não específica causada por receptores químicos e mecânicos.

O subtipo respiratório do transtorno do pânico

Há evidências científicas de que um grupo de "sintomas respiratórios" pertence a um subtipo distinto de TP.[18] Briggs *et al*.[18] estudaram as descrições dos ataques de pânico graves mais recentes de 1.108 pacientes com TP e realizaram uma análise dos principais componentes dos sintomas. Os sintomas medo de morrer, dor/desconforto no peito, falta de ar, parestesias e sensação de engasgamento definiram um grupo distinto e a ausência desses sintomas definiu outro grupo. Os pacientes que apresentaram quatro ou cinco desses sintomas respiratórios durante um AP foram designados para o grupo subtipo respiratório e os pacientes que apresentaram três ou menos desses sintomas foram designados para o grupo subtipo não respiratório. O grupo com sintomas respiratórios proeminentes sofreu mais ataques de pânico espontâneos, enquanto os pacientes do grupo subtipo não respiratório apresentaram mais ataques de pânico situacionais.

Estudos recentes indicam que os pacientes com o subtipo respiratório podem ter escores mais altos de história familiar de TP, mais baixos de neuroticismo e mais altos nas escalas de gravidade comparados aos pacientes com o subtipo não respiratório.[73,74] Roberson-Nay *et al*.[75] estudaram o subtipo respiratório de TP em uma amostra epidemiológica (n = 2294) e em uma amostra clínica (n = 1169) e encontraram uma alta estabilidade temporal para o subtipo. Os autores também encontraram taxas mais altas de comorbidade com agorafobia, transtorno de ansiedade social, transtorno de ansiedade generalizada e fobia específica para o subtipo respiratório, em comparação com o subtipo não respiratório.[75] Em dois estudos com amostras pequenas,[76,77] o subtipo respiratório foi associado à baixa comorbidade com transtorno depressivo maior, mas no estudo de Roberson-Nay *et al*.[75] o oposto foi encontrado. Há também descobertas conflitantes sobre a duração da doença.[19,75] Uma alta prevalência de sintomas respiratórios foi encontrada em pacientes com ataques de pânico noturnos ou história de asfixia traumática.[73]

Biber *et al*.[19] examinaram a sensibilidade ao CO_2 em pacientes com TP com base na abordagem de subtipos. Os pacientes com TP e sintomas respiratórios proeminentes foram mais sensíveis ao teste de provocação com CO_2, tiveram uma duração significativamente maior da doença e sintomas fóbicos e de pânico mais graves e eram mais propensos ao tabagismo crônico do que os pacientes com TP sem sintomas respiratórios. Valença *et al*.[78] também tiveram como objetivo avaliar a sensibilidade ao teste de provocação com CO_2 em 27 indivíduos com TP, classificados em subtipos respiratório e não respiratório. Quinze dos 16 (93,7%) pacientes do subtipo respiratório e cinco dos 11 (43,4%) pacientes do subtipo não respiratório tiveram pelo menos um ataque de pânico durante um dos dois testes de provocação com CO_2. Os pacientes do subtipo respiratório também foram mais sensíveis ao teste de reinalação de 5% de CO_2 do que os pacientes do subtipo não respiratório.[79] Utilizando o teste de provocação com 35% de CO_2 e o teste de hiperventilação, Freire *et al*.[80] compararam 117 pacientes com os subtipos respiratório e não respiratório de TP. O grupo do subtipo respiratório foi mais sensível aos testes: 80,3% tiveram ataque de pânico com CO_2 e 53,0% com o teste de hiperventilação. Apenas 11,8% dos pacientes do subtipo não respiratório tiveram ataque de pânico durante o teste com dióxido de carbono e 33,3% durante o teste de hiperventilação. Esses estudos indicam que os pacientes do subtipo respiratório de TP são mais sensíveis ao teste de provocação com CO_2 e menos sensíveis ao teste de hiperventilação, quando comparados com o grupo do subtipo não respiratório. Outros estudos também descobriram que a maioria dos pacientes com TP que tiveram ataque de pânico durante os testes de hiperventilação,[81,82] de prender a respiração[81-83] e testes com cafeína[56] estava dentro dos critérios do subtipo respiratório.

Há evidências de que os subtipos respiratório e não respiratório respondem de forma diferente aos medicamentos.[18] Em um estudo de oito semanas de medicação, os doentes do subtipo respiratório apresentaram melhora com imipramina, enquanto os pacientes do subtipo não respiratório responderam melhor ao alprazolam.[18] Em outro estudo, os pacientes do subtipo respiratório apresentaram resposta mais rápida ao tratamento com nortriptilina em oito semanas, em comparação com os pacientes do subtipo não respiratório; no entanto, em 52 semanas, a melhora foi igual em ambos os grupos.[76] Clonazepam proporcionou comportamento semelhante no subtipo respiratório de TP; isto é, uma melhora mais rápida dos sintomas no início do tratamento e uma resposta semelhante à do subtipo não respiratório a longo prazo.[77] Mavissakalian[84] descobriu que os sintomas respiratórios, especialmente engasgamento, dispneia e medo, melhoraram significativamente em quatro semanas de tratamento com imipramina, enquanto outros sintomas levaram mais tempo para melhorar. Os pacientes dos subtipos respiratório e não respiratório obtiveram melhora semelhante com terapia cognitivo-comportamental.[73]

Conceitos mecanicistas atuais

Aumento da sensibilidade ao CO_2

Há duas linhas de evidência sugerindo que os ataques de pânico podem ter origem no tronco cerebral.[3] A primeira sugere que a natureza dos sintomas pode ser explicada por uma onda de impulsos do sistema nervoso autônomo. A segunda diz respeito à provocação experimental dos próprios ataques de pânico com CO_2. O CO_2 atua principalmente no tronco cerebral, especialmente no centro respiratório, localizado na substância reticular da medula oblonga e ponte.[3,5]

Considerando as misturas hiperóxidas que são usadas nas provocações com CO_2, qualquer influência estimulante das áreas quimiossensíveis ao oxigênio periférico é descartada. Alguns estudos avaliaram uma possível disfunção no nível das regiões centrais quimiossensíveis.

Para explorar a quimiossensibilidade ao CO_2 em pacientes com TP, a resposta ventilatória ao aumento da concentração de CO_2 foi monitorada sob a hipótese de que uma resposta exagerada confirmaria a hipersensibilidade. Estudos sobre a resposta ventilatória ao CO_2, isto é, o aumento da ventilação devido à inalação de concentrações crescentes de CO_2, produziram resultados contraditórios (Gorman *et al.*[3]). Isso pode ser explicado em parte por uma possível falta de controle das variáveis de confusão e pela conhecida variabilidade interindividual da quimiossensibilidade ao CO_2. Klein[4] propôs que o ataque de pânico resulta da desregulação de um sistema de alarme desenvolvido filogeneticamente para monitorar os sinais de asfixia no organismo. Esse sistema de alarme foi evolutivamente programado para disparar quando detecta sinais metabólicos de asfixia e morte iminente.

Como um sistema de alerta para a sobrevivência, esse monitor fisiológico de sufocamento provavelmente tem uma função adaptativa profundamente enraizada: sua ativação somente ocorre em circunstâncias de extrema ameaça à vida. A hipótese de Klein pode ajudar a compreender a preeminência dos sintomas respiratórios nos ataques de pânico. Por exemplo, esse sistema pode ser útil para explicar por que os pacientes com TP, ao contrário de outros tipos de ansiedade, contra qualquer evidência médica e apesar de constantemente tranquilizados, invariavelmente sentem um medo enorme de morrer e perder o controle durante seus ataques. Klein indica a existência da síndrome de hipoventilação congênita central.[85] Essa condição rara afeta bebês que aparentemente nasceram com uma sensibilidade anormal aos sinais de hipercapnia e hipóxia. A síndrome de hipoventilação congênita pode ser a imagem fisiopatológica do quadro de TP.[85]

Uma desvantagem da hipótese de Klein está no fato de que nenhum sistema de alarme contra o sufocamento foi anatomica ou funcionalmente identificado como tal no sistema nervoso central (SNC). A busca por um circuito do pânico no cérebro deve incluir as áreas do SNC ligadas às propriedades quimiossensíveis. Essas estruturas devem ser logicamente consideradas os melhores candidatos para exercer a função de um detector de sufocamento. Poucos achados apoiam a ideia de que as áreas quimiossensíveis do SNC associadas às respostas ao pânico se estendem por vários núcleos do tronco encefálico, incluindo o núcleo do trato solitário, o *locus coeruleus* e os núcleos da rafe, e que todas essas estruturas fazem parte de uma ampla rede respiratória do tronco encefálico.[3,5]

Respostas cerebrovasculares exageradas à hipocapnia

Os pacientes com TP que sofrem ataques de pânico recorrentes podem apresentar uma resposta cerebrovascular anormal à alcalose e estarem vulneráveis a hipóxia cerebral durante a hiperventilação.[22] A hipóxia intermitente pode prejudicar os mecanismos homeostáticos e a viabilidade neuronal e glial em determinadas regiões do cérebro. Uma disfunção subsequente das regiões do córtex pré-frontal (CPF), expressas pela disfunção de um sistema executivo cognitivo multifacetado, pode alterar o recrutamento funcional das habilidades cognitivas mais primitivas, resultando em comportamentos não adaptativos.[86] Na prática clínica, é comum encontrar pacientes com um alto nível de dependência, sensação constante de insegurança, falta de uma capacidade bem desenvolvida de ação autônoma e sensibilidade patológica à retranquilização.

Alterações do gerador de ritmo central

O padrão da respiração em repouso pode revelar algumas alterações no controle ventilatório. Consequentemente, vários estudos investigaram indivíduos com TP com foco na fisiologia respiratória no início dos intervalos entre os ataques de pânico.[31,87,88] No entanto, é preciso cautela na interpretação dos resultados, pois várias medidas foram obtidas logo antes das provocações panicogênicas, e os procedimentos utilizados para obter esses dados são heterogêneos. A maioria dos estudos realizados até o momento não encontrou diferenças significantes nos valores médios de frequência respiratória, volume corrente, ventilação minuto e troca de gases sanguíneos respiratórios entre os pacientes com TP, controles saudáveis ou pacientes com outros transtornos de ansiedade.[22] Os dois principais resultados positivos reproduzidos foram: 1) os pacientes com TP têm um padrão de respiração torácica[87] com grande esforço muscular torácico; 2) os pacientes com TP apresentam variabilidade e irregularidade anormais na respiração tanto durante o dia[11,48, 90,91] quanto durante o sono.[87]

Outros resultados interessantes são as alterações hematológicas encontradas em pacientes com doença pulmonar crônica obstrutiva e moradores de grandes altitudes, também encontrados em pacientes com TP.[92] Ross *et al.*[92] identificaram que pacientes com TP do sexo masculino, mais especificamente pacientes com sensibilidade ao CO_2, tiveram elevada hemoglobina corpuscular média. Este achado indica que mecanismos compensatórios à hipóxia podem ser usados em pacientes com TP.

Como a respiração é uma função fisiológica complexa com múltiplos estímulos centrais e periféricas, suas características fisiopatológicas poderiam ser mais precisamente investigadas pela análise da complexidade dos sinais respiratórios registrados do que pela simples medição dos valores absolutos de alguns parâmetros. Os pacientes com TP apresentam uma maior variabilidade do ciclo respiratório durante um teste de reinspiração do que é normalmente observado em controles.[93] Em comparação com indivíduos saudáveis, os pacientes com TP apresentam um aumento na irregularidade do volume corrente, na ventilação minuto e na taxa de apneias durante o sono.[87,94] Nos pacientes com TP, a frequência respiratória inicial e o volume corrente estavam mais irregulares do que nos controles saudáveis.[31,48,90] Além disso, os pacientes com TP apresentaram suspiros mais frequentes e irregularidades no volume corrente de forma mais significativa que os controles saudáveis[95,96] e os pacientes com TAG.[97] A irregularidade do volume corrente persistiu tanto após a hiperventilação provocada por doxapram quanto após a intervenção cognitiva, sugerindo que poderia ser uma característica intrínseca e estável dos pacientes com TP.[96] A importância dessa descoberta para a compreensão da

etiopatogenia do pânico é apoiada pela evidência de uma maior variabilidade no padrão respiratório em resposta à inalação de 5% de CO_2 nos familiares dos pacientes com TP em comparação aos parentes dos controles saudáveis e dos pacientes afetivos.[98] A esse respeito, Perna *et al.*[99] sugeriram que a variabilidade na respiração pode ser maior em filhos de pacientes com TP do que em filhos de controles saudáveis. Dois estudos[100,101] relataram mais irregularidades na frequência respiratória em crianças com transtornos de ansiedade na infância que desenvolveram sintomas de pânico após a inalação de CO_2. As irregularidades respiratórias e a variabilidade do padrão poderiam ser um marcador do traço fisiológico da vulnerabilidade do pânico capaz de identificar indivíduos em risco de desenvolver TP e contribuir para estudos formais e de genética molecular sobre o TP. A respiração normal é caracterizada por uma ação sincronizada dos neurônios inspiratórios e expiratórios e, portanto, a grande variabilidade observada, junto com as sensações respiratórias desagradáveis desencadeadas nos pacientes com TP, poderia ser o resultado de uma incompatibilidade da atividade dos neurônios inspiratórios e expiratórios. As respostas anormais aos testes de provocações respiratórias podem ser a expressão de um mecanismo de adaptação desordenado relacionado a essa dessincronização.[6,22]

Sistema opioide disfuncional

O sistema opioide faz parte do mecanismo que regula a respiração e o comportamento afiliativo social, explicando as associações entre o transtorno de ansiedade de separação (TAS), sensibilidade ao CO_2 e lactato, outros fenômenos respiratórios e TP.[102] Na versão estendida da teoria do falso alarme de sufocação, uma disfunção episódica na regulação do sistema opioide endógeno explica os falsos alarmes em pacientes com TP.[102] Os pacientes com TAS têm alta incidência de TP[103] e de história familiar de TP.[104] Roberson-Nay *et al.*[105] descobriram que os indivíduos com TAS e pelo menos um dos pais com TP eram mais sensíveis ao CO_2. O risco de um ataque de pânico nesses pacientes durante a inalação de 5% de CO_2 foi três vezes maior, em comparação a indivíduos sem TAS ou história familiar de TP. Esse achado indica que a combinação de TAS e história familiar de TP pode aumentar o risco de TP.[105]

O sistema opioide endógeno foi reconhecido como um importante regulador central do impulso respiratório[106] e, quando os receptores opioides são estimulados, a sensibilidade ao CO_2 se reduz e a frequência respiratória diminui.[107] Além disso, a administração de codeína permite que níveis elevados de dióxido de carbono sejam tolerados durante a suspensão da respiração.[108] Por outro lado, a naloxona, um antagonista de receptor opioide, aumenta a resposta ventilatória à hipóxia hipercápnica em indivíduos normais.[109] Estudos recentes[110-112] indicam que a naloxona aumenta a resposta respiratória ao lactato em indivíduos saudáveis. No estudo de Preter *et al.*,[111] lactato de sódio foi administrado intravenosamente a 25 indivíduos saudáveis que receberam um pré-tratamento com naloxona ou soro fisiológico.

A administração de naloxona ou soro fisiológico foi randômica e transversal, em dois dias diferentes. Comparado ao grupo soro fisiológico, o grupo naloxona apresentou maior volume corrente, frequência respiratória e ventilação minuto, mas não houve diferença em relação aos sintomas de pânico e sensação subjetiva de falta de ar. Entre os indivíduos pré-tratados com naloxona, aqueles com perda de um dos pais na infância (morte ou divórcio dos pais antes dos 10 anos de idade) apresentaram um aumento menos acentuado dos parâmetros ventilatórios, em comparação com aqueles que não sofreram perda na infância.[111] Esses achados indicam que a suscetibilidade dos pacientes com TP ao pânico provocado por lactato pode indicar uma desregulação do sistema opioide.[110,111]

Alterações neurobiológicas

Um modelo recente de TP tenta integrar os achados neuroquímicos, de imagens e de tratamentos, juntamente com a maioria dos trabalhos pré-clínicos, na neurobiologia das respostas condicionadas de medo.[3,113] Especula-se que o TP tenha origem em uma rede de medo anormalmente sensível, localizada 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 depois até o núcleo central da mesma, onde todas as informações são agrupadas e as respostas autonômicas e comportamentais são coordenadas. O NCA envia estímulos para o núcleo parabraquial, aumentando a taxa de respiração;[114] para o núcleo lateral do hipotálamo, ativando o sistema nervoso simpático; para o *locus coeruleus*, aumentando a liberação de noradrenalina e contribuindo para o aumento da pressão arterial, frequência cardíaca e resposta comportamental ao medo; para o núcleo paraventricular do hipotálamo, causando um aumento na liberação de adrenocorticoides. A projeção a partir do NCA para a região cinzenta periaquedutal é responsável pelas respostas comportamentais adicionais, incluindo comportamentos defensivos e congelamento postural. Há também importantes conexões recíprocas entre a amígdala e o tálamo sensorial, córtex pré-frontal, ínsula e córtex somatossensorial primário. Embora a amígdala receba informações sensoriais diretamente das estruturas do tronco encefálico e do tálamo sensorial, permitindo uma resposta rápida a estímulos potencialmente ameaçadores, ela também recebe aferentes de regiões corticais envolvidas no processamento e avaliação das informações sensoriais. Um déficit neurocognitivo poderia resultar em uma má interpretação das informações sensoriais, levando a uma ativação inapropriada do "circuito do medo" via estímulos excitatórios equivocados para a amígdala. Uma deficiência na coordenação dos estímulos provenientes do córtex e do tronco encefálico pode levar a uma ativação anormal da amígdala, com uma ativação neuroendócrina, comportamental e autônoma. O pânico tem origem em uma rede de medo anormalmente sensível que inclui o córtex pré-frontal, ínsula, tálamo, amígdala e projeções da amídala para o tronco encefálico e hipotálamo.[3,113]

O papel em potencial da hipóxia como um sinal de asfixia e a sensibilidade sugerida dos pacientes com TP à anóxia são apoiados por evidências de estudos de animais relatando que a amígdala e o hipocampo são particularmente sensíveis à estimulação anóxica. Juntamente com a evidência de fortes conexões entre a amígdala e o corpo carotídeo, a sensibilidade direta da amígdala às alterações ácido-base e as interconexões entre a amígdala e núcleo parabraquial[114] podem delinear uma outra via ligando os sinais respiratórios ao pânico.[115]

Conclusão

Há material considerável na literatura demonstrando que a estimulação respiratória é um evento comum em pacientes com TP durante um ataque de pânico. Algumas alterações na respiração, como o aumento da sensibilidade ao CO_2, foram detectadas em pacientes com TP. Como resultado, alguns pesquisadores adiantaram que há uma alteração fundamental nos mecanismos fisiológicos que controlam a respiração no TP. Evidências acumuladas sugerem que a fisiologia respiratória permanece normal em pacientes com TP e que sua tendência a hiperventilar e reagir com pânico a estimulantes respiratórios como o CO_2 representa o desencadeamento de um circuito do medo hipersensível. Porém, algumas evidências recentes sustentam a presença de disfunções subclínicas na respiração e em outras funções relacionadas à homeostase corporal. Portanto, o papel de um centro cerebral menor e mais primitivo que o límbico deve ser considerado. A anatomia do circuito do medo vem sendo investigada até o momento em estudos pré-clínicos que identificaram as vias cerebrais que promovem a aquisição e manutenção do medo condicionado. A amígdala e suas projeções para o tronco encefálico, o hipocampo e o córtex pré-frontal medial fazem parte desse circuito. Embora as tentativas de se obter imagens desse sistema em pacientes durante os ataques de pânico tenham sido inconclusivas até o momento, a teoria de que o circuito do medo é atuante e hiperativo em pacientes com TP poderia explicar por que os medicamentos e as terapias psicossociais são claramente eficazes.

Embora ainda não esteja claro se a alteração subjacente que desencadeia os ataques de pânico está no sistema límbico, relacionada principalmente ao medo, ou no tronco encefálico, relacionada principalmente a uma emoção primitiva, não podemos esquecer as relações complexas entre essas duas áreas do cérebro. Portanto, o TP deve ser visto como um todo, como o resultado complexo de interações múltiplas entre várias redes cerebrais. A evidência de anormalidades em vários sistemas neuroquímicos pode ser apenas a expressão da interação complexa entre os circuitos cerebrais. Logo, a tentativa de se concentrar em um único componente desse vasto complexo como o sistema "patogênico" do TP parece injustificável.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Prof. Donald F. Klein por seus valiosos comentários e sugestões que levaram ao aperfeiçoamento deste artigo. Os autores receberam apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Declarações

Rafael C. Freire

Emprego: *Laboratório de Pânico e Respiração, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional de Medicina (INCT-TM), Rio de Janeiro, Brasil.* ***Research grant:*** *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Brasil.*

Antonio E. Nardi

Emprego: *Laboratório de Pânico e Respiração, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional de Medicina (INCT-TM), Rio de Janeiro, Brasil.* **Research grant:** *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Brasil.*

Referências

1. Gorman JM, Papp LA, Coplan JD, Martinez JM, Lennon S, Goetz RR et al. Anxiogenic effects of CO2 and hyperventilation in patients with panic disorder. Am J Psychiatry. 1994;151(4):547-53.
2. Papp LA, Schneier FR, Fyer AJ, Leibowitz MR, Gorman JM, Coplan JD et al. Clomipramine treatment of panic disorder: pros and cons. J Clin Psychiatry. 1997;58(10):423-5.
3. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. Am J Psychiatry. 2000;157(4):493-505.
4. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry. 1993;50(4):306-17.
5. Griez E, Perna G. Respiration and Anxiety. In: Nutt D, Ballenger J, editors. Anxiety Disorder.Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2003. pp. 251-67.
6. Perna G, Caldirola D, Bellodi L. Panic disorder: from respiration to the homeostatic brain. Acta Neuropsychiatrica. 2004;16:57-67.
7. Papp LA, Klein DF, Gorman JM. Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation, and panic disorder. Am J Psychiatry. 1993;150(8):1149-57.
8. Battaglia M, Perna G. The 35% CO2 challenge in panic disorder: optimization by receiver operating characteristic (ROC) analysis. J Psychiatr Res. 1995;29(2):111-9.
9. Rapee RM, Sanderson WC, McCauley PA, Di Nardo PA. Differences in reported symptom profile between panic disorder and other DSM-III-R anxiety disorders. Behav Res Ther. 1992;30(1):45-52.
10. Holt PE, Andrews G. Hyperventilation and anxiety in panic disorder, social phobia, GAD and normal controls. Behav Res Ther. 1989;27(4):453-60.
11. 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.
12. Dorow R, Horowski R, Paschelke G, Amin M. Severe anxiety induced by FG 7142, a beta-carboline ligand for benzodiazepine receptors. Lancet. 1983;2(8341):98-9.
13. Nardi AE, Lopes FL, Valenca 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.
14. Nardi AE, Nascimento I, Valenca 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.
15. Little HJ, Nutt DJ, Taylor SC. Bidirectional effects of chronic treatment with agonists and inverse agonists at the benzodiazepine receptor. Brain Res Bull. 1987;19(3):371-8.
16. Nutt D, Lawson C. Panic attacks. A neurochemical overview of models and mechanisms. Br J Psychiatry. 1992;160:165-78.
17. Malizia AL, Gunn RN, Wilson SJ, Waters SH, Bloomfield PM, Cunningham VJ et al. Benzodiazepine site pharmacokinetic/pharmacodynamic quantification in man: direct measurement of drug occupancy and effects on the human brain in vivo. Neuropharmacology 1996;35(9-10):1483-91.
18. Briggs AC, Stretch DD, Brandon S. Subtyping of panic disorder by symptom profile. Br J Psychiatry. 1993;163:201-9.
19. Biber B, Alkin T. Panic disorder subtypes: Differential responses to CO2 challenge. Am J Psychiatry. 1999;156(5):739-44.
20. Garssen B, van VW, Bloemink R. Agoraphobia and the hyperventilation syndrome. Behav Res Ther. 1983;21(6):643-9.

21. Cowley DS, Roy-Byrne PP. Hyperventilation and panic disorder. Am J Med. 1987;83(5):929-37.
22. Bellodi L, Perna G. The Panic Respiration Connection. Milan: MDM Medical Media; 1998.
23. Anderson DJ, Noyes R, Jr., Crowe RR. A comparison of panic disorder and generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry. 1984;141(4):572-5.
24. Ley R. Agoraphobia, the panic attack and the hyperventilation syndrome. Behav Res Ther. 1985;23(1):79-81.
25. Nardi AE, Valenca AM, Nascimento I, Zin WA. Hyperventilation challenge test in panic disorder and depression with panic attacks. Psychiatry Res. 2001 15;105(1-2):57-65.
26. Nardi AE, Valenca 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.
27. Nardi AE, Valenca AM, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin W. Panic disorder and hyperventilation. Arq Neuropsiquiatr. 1999;57(4):932-6.
28. Nardi AE, Valenca AM, Nascimento I, Zin WA. Panic disorder and obsessive compulsive disorder in a hyperventilation challenge test. J Affect Disord. 2002;68(2-3):335-40.
29. Nardi AE, Valenca AM, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin WA. Hyperventilation in panic disorder and social phobia. Psychopathology. 2001;34(3):123-7.
30. Gorman JM, Askanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J, Kinney JM et al. Response to hyperventilation in a group of patients with panic disorder. Am J Psychiatry. 1984;141(7):857-61.
31. Gorman JM, Fyer MR, Goetz R, Askanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ et al. Ventilatory physiology of patients with panic disorder. Arch Gen Psychiatry. 1988;45(1):31-9.
32. Zandbergen J, Lousberg HH, Pols H, de LC, Griez EJ. Hypercarbia versus hypocarbia in panic disorder. J Affect Disord. 1990;18(2):75-81.
33. Asmundson GJG, Stein MB. A Preliminary-Analysis of Pulmonary-Function in Panic Disorder - Implications for the Dyspnea-Fear Theory. J Anxiety Disord. 1994;8(1):63-9.
34. Antony MM, Brown TA, Barlow DH. Response to hyperventilation and 5.5% CO2 inhalation of subjects with types of specific phobia, panic disorder, or no mental disorder. Am J Psychiatry. 1997;154(8):1089-95.
35. Van den Hout MA, Hoekstra R, Arntz A, Christiaanse M, Ranschaert W, Schouten E. Hyperventilation is not diagnostically specific to panic patients. Psychosom Med. 1992;54(2):182-91.
36. Lindsay S, Saqi S, Bass C. The test-retest reliability of the hyperventilation provocation test. J Psychosom Res. 1991;35(2-3):155-62.
37. Hibbert G, Pilsbury D. Hyperventilation in panic attacks. Ambulant monitoring of transcutaneous carbon dioxide. Br J Psychiatry. 1988;153:76-80.
38. Hibbert G, Pilsbury D. Hyperventilation: is it a cause of panic attacks? Br J Psychiatry. 1989;155:805-9.
39. Buikhuisen M, Garssen B. Hyperventilation and panic attacks. Biol Psychol. 1990;31:280.
40. Woods SW, Charney DS, Loke J, Goodman WK, Redmond DE, Jr., Heninger GR. Carbon dioxide sensitivity in panic anxiety. Ventilatory and anxiogenic response to carbon dioxide in healthy subjects and patients with panic anxiety before and after alprazolam treatment. Arch Gen Psychiatry. 1986;43(9):900-9.
41. Zandbergen J, van Aalst V, de Loof C, Pols H, Griez E. No chronic hyperventilation in panic disorder patients. Psychiatry Res. 1993;47(1):1-6.
42. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Levitt M, Dillon D, Levy G et al. Lactate provocation of panic attacks. II. Biochemical and physiological findings. Arch Gen Psychiatry. 1985;42(7):709-19.
43. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Fyer MR, Klein DF. Possible respiratory abnormalities in panic disorder. Psychopharmacol Bull. 1986;22(3):797-801.
44. Salkovskis PM, Warwick HM, Clark DM, Wessels DJ. A demonstration of acute hyperventilation during naturally occurring panic attacks. Behav Res Ther. 1986;24(1):91-4.
45. Schmidt NB, Telch MJ, Jaimez TL. Biological challenge manipulation of PCO2 levels: a test of Klein's (1993) suffocation alarm theory of panic. J Abnorm Psychol. 1996;105(3):446-54.
46. Schruers KRJ, van de Mortel H, Overbeek T, Griez E. Symptom profiles of natural and laboratory panic attacks. Acta Neuropsychiatrica. 2004;16(2):101-6.
47 Bailey JE, Argyropoulos SV, Kendrick AH, Nash J, Jightman S, Nutt DJ. Inhalation of 35% CO2 results in subjective fear and activates the HPA axis in healthy volunteers. J Psychopharmacol. 2001;15:A22.
48. Bystritsky A, Craske M, Maidenberg E, Vapnik T, Shapiro D. Autonomic reactivity of panic patients during a CO2 inhalation procedure. Depress Anxiety. 2000;11(1):15-26.
49. Sanderson WC, Wetzler S. Five percent carbon dioxide challenge: valid analogue and marker of panic disorder? Biol Psychiatry. 1990 1;27(7):689-701.
50. Griez EJ, Lousberg H, Van den Hout MA, van der Molen GM. CO2 vulnerability in panic disorder. Psychiatry Res. 1987;20(2):87-95.
51. Griez E, Van den Hout MA. Effects of carbon dioxide-oxygen inhalations on subjective anxiety and some neurovegetative parameters. J Behav Ther Exp Psychiatry. 1982;13(1):27-32.
52. Van den Hout MA, Griez E. Panic symptoms after inhalation of carbon dioxide. Br J Psychiatry. 1984;144:503-7.
53. 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.
54. Nardi AE, Valenca 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, Allevi L, Bussi R, Bellodi L. A long-term prospective evaluation of first-degree relatives of panic patients who underwent the 35% CO2 challenge. Biol Psychiatry. 1999;45(3):365-7.
56. Nardi AE, Valenca 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.
57. Griez E, Zandbergen J, Pols H, de LC. Response to 35% CO2 as a marker of panic in severe anxiety. Am J Psychiatry. 1990;147(6):796-7.
58. Griez E, de Loof C, Pols H, Zandbergen J, Lousberg H. Specific sensitivity of patients with panic attacks to carbon dioxide inhalation. Psychiatry Res. 1990;31(2):193-9.
59. Perna G, Bertani A, Arancio C, Ronchi P, Bellodi L. Laboratory response of patients with panic and obsessive-compulsive disorders to 35% CO2 challenges. Am J Psychiatry. 1995;152(1):85-9.
60. Perna G, Bussi R, Allevi L, Bellodi L. Sensitivity to 35% carbon dioxide in patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 1999;60(6):379-84.
61. Verburg K, Griez E, Meijer J, Pols H. Discrimination between panic disorder and generalized anxiety disorder by 35% carbon dioxide challenge. Am J Psychiatry. 1995;152(7):1081-3.
62. Verburg C, Griez E, Meijer J. A 35% carbon dioxide challenge in simple phobias. Acta Psychiatr Scand. 1994;90(6):420-3.
63. Perna G, Caldirola D, Namia C, Cucchi M, Vanni G, Bellodi L. Language of dyspnea in panic disorder. Depress Anxiety. 2004;20(1):32-8.

64. Ben-Zion IZ, Meiri G, Greenberg BD, Murphy DL, Benjamin J. Enhancement of CO2-induced anxiety in healthy volunteers with the serotonin antagonist metergoline. Am J Psychiatry. 1999;156(10):1635-7.

65. Miller HE, Deakin JF, Anderson IM. Effect of acute tryptophan depletion on CO2-induced anxiety in patients with panic disorder and normal volunteers. Br J Psychiatry. 2000;176:182-8.

66. Schruers K, Klaassen T, Pols H, Overbeek T, Deutz NE, Griez E. Effects of tryptophan depletion on carbon dioxide provoked panic in panic disorder patients. Psychiatry Res. 2000;93(3):179-87.

67. 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.

68. Pols HJ, Hauzer RC, Meijer JA, Verburg K, Griez EJ. Fluvoxamine attenuates panic induced by 35% CO2 challenge. J Clin Psychiatry. 1996;57(11):539-42.

69. 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.

70. Perna G, Cocchi S, Bertani A, Arancio C, Bellodi L. Sensitivity to 35% CO2 in healthy first-degree relatives of patients with panic disorder. Am J Psychiatry. 1995;152(4):623-5.

71 Bellodi L, Perna G, Caldirola D, Arancio C, Bertani A, Di BD. CO2-induced panic attacks: a twin study. Am J Psychiatry. 1998;155(9):1184-8.

72. Cavallini MC, Perna G, Caldirola D, Bellodi L. A segregation study of panic disorder in families of panic patients responsive to the 35% CO2 challenge. Biol Psychiatry. 1999;46(6):815-20.

73. Freire RC, Perna G, Nardi AE. Panic Disorder Respiratory Subtype: Psychopathology, Laboratory Challenge Tests, and Response to Treatment. Harv Rev Psychiatry. 2010;18(4):220-9.

74. Onur E, Alkin T, Tural U. Panic disorder subtypes: Further clinical differences. Depress Anxiety. 2007;24(7):479-86.

75. Roberson-Nay R, Latendresse SJ, Kendler KS. A latent class approach to the external validation of respiratory and non-respiratory panic subtypes. Psychol Med. 2012;42(3):461-74.

76. Nardi AE, Nascimento I, Valenca 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.

77. Nardi AE, Valenca 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.

78. 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 Bio Res. 2002;35(7):783-8.

79. Abrams K, Rassovsky Y, Kushner MG. Evidence for respiratory and nonrespiratory subtypes in panic disorder. Depress Anxiety 2006;23(8):474-81.

80. Freire RC, Lopes FL, Valenca AM, Nascimento I, Veras AB, Mezzasalma MA et al. Panic disorder respiratory subtype: A comparison between responses to hyperventilation and CO(2) challenge tests. Psychiatry Res. 2008;157(1-3):307-10.

81. Nardi AE, Valenca AM, Lopes FL, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin WA. Clinical features of panic patients sensitive to hyperventilation or breath-holding methods for inducing panic attacks. Braz J Med Bio Res. 2004;37(2):251-7.

82. Nardi AE, Valenca AM, Mezzasalma MA, Levy SP, Lopes FL, Nascimento I et al. Comparison between hyperventilation and breath-holding in panic disorder: Patients responsive and non-responsive to both tests. Psychiatry Res. 2006;142(2-3):201-8.

83. Nardi AE, Valenca AM, Mezzasalma MA, Lopes FL, Nascimento I, Veras AB et al. 35% carbon dioxide and breath-holding challenge tests in panic disorder: A comparison with spontaneous panic attacks. Depress Anxiety 2006;23(4):236-44.

84. Mavissakalian MR. Phenomenology of panic attacks: Responsiveness of individual symptoms to imipramine. J Clin Psychopharmacol. 1996;16(3):233-7.

85. Pine DS, Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Davies M, Whitaker AH, Klein DF. Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome. Am J Psychiatry. 1994;151(6):864-70.

86. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. J Sleep Res. 2002;11(1):1-16.

87. 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.

88. Caldirola D, Bellodi L, Caumo A, Migliarese G, Perna G. Approximate entropy of respiratory patterns in panic disorder. Am J Psychiatry. 2004;161(1):79-87.

89. Beck JG, Scott SK. Physiological and symptom responses to hyperventilation: a comparison of frequent and infrequent panickers. J Psychopathol Behav Assess. 1988;10:117-27.

90. Bystritsky A, Shapiro D. Continuous physiological changes and subjective reports in panic patients: a preliminary methodological report. Biol Psychiatry 1992 Nov 1;32(9):766-77.

91. Schwartz GE, Goetz RR, Klein DF, Endicott J, Gorman JM. Tidal volume of respiration and "sighing" as indicators of breathing irregularities in panic disorder patients. Anxiety. 1996;2(3):145-8.

92. Ross DC, Preter M, Klein DF. Hematologic alterations and CO(2) hypersensitivity in male panic disorder patients and normal controls: similarities to high-altitude hypoxia and chronic lung disease. Depress Anxiety. 2001;14(2):153-4.

93. Papp LA, Martinez JM, Klein DF, Coplan JD, Gorman JM. Rebreathing tests in panic disorder. Biol Psychiatry. 1995;38(4):240-5.

94. Martinez JM, Papp LA, Coplan JD, Anderson DE, Mueller CM, Klein DF, Gorman JM. Ambulatory monitoring of respiration in anxiety. Anxiety. 1996;2(6):296-302.

95. Abelson JL, Weg JG, Curtis GC. Respiratory irregularity in panic patients may reflect excessive sighing. Biol Psychiatry. 2000;47(Suppl.1):157-8.

96. Abelson JL, Weg JG, Nesse RM, Curtis GC. Persistent respiratory irregularity in patients with panic disorder. Biol Psychiatry. 2001;49(7):588-95.

97. Wilhelm FH, Trabert W, Roth WT. Physiologic instability in panic disorder and generalized anxiety disorder. Biological Psychiatry. 2001;49(7):596-605.

98. Coryell W, Fyer A, Pine D, Martinez J, Arndt S. Aberrant respiratory sensitivity to CO(2) as a trait of familial panic disorder. Biol Psychiatry. 2001 Apr 1;49(7):582-7.

99. 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.

100. Pine DS, Coplan JD, Papp LA, Klein RG, Martinez JM, Kovalenko P, Tancer N, Moreau rD, Dummit ES 3rd, Shaffer D, Klein DF, Gorman JM. Ventilatory physiology of children and adolescents with anxiety disorders. Arch Gen Psychiatry. 1998;55(2):123-9.

101. Pine DS, Klein RG, Coplan JD, Papp LA, Hoven CW, Martinez J, Kovalenkro P, Mandell rDJ, Moreau D, Klein DF, Gorman JM. Differential carbon dioxide sensitivity in childhood anxiety disorders and nonill comparison group. Arch Gen Psychiatry. 2000;57(10):960-7.

102. Preter M, Klein DF. Panic, suffocation false alarms, separation anxiety and endogenous opioids. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32(3):603-12.

103. Klein RG. Is panic disorder associated with childhood separation anxiety disorder. Clin Neuropsychopharmacology. 1995;18(Suppl 2):7-14.

104. Battaglia M, Bertella S, Politi E, Bernardeschi L, Perna G, Gabriele A et al. Age at onset of panic disorder: influence of familial liability to the disease and of childhood separation anxiety disorder. Am J Psychiatry. 1995;152(9):1362-4.

105. Roberson-Nay R, Klein DF, Klein RG, Mannuzza S, Moulton JL, III, Guardino M, Pine DS. Carbon dioxide hypersensitivity in separation-anxious offspring of parents with panic disorder. Biol Psychiatry. 2010;67(12):1171-7.

106. Akil H, Watson SJ, Young E, Lewis ME, Khachaturian H, Walker JM. Endogenous opioids: biology and function. Annu Rev Neurosci. 1984;7:223-55.

107. 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.

108. Stark RD, Morton PB, Sharman P, Percival PG, Lewis JA. Effects of codeine on the respiratory responses to exercise in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 1983;15(3):355-9.

109. 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.

110. Sinha SS, Goetz RR, Klein DF. Physiological and behavioral effects of naloxone and lactate in normal volunteers with relevance to the pathophysiology of panic disorder. Psychiatry Res. 2007;149(1-3):309-14.

111. 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.

112. Lee SH, Lim J, Vannucci M, Petkova E, Preter M, Klein DF. Order-preserving dimension reduction procedure for the dominance of two mean curves with application to tidal volume curves. Biometrics. 2008;64(3):931-9.

113. Mezzasalma MA, Valenca AM, Lopes FL, Nascimento I, Zin WA, Nardi AE. Neuroanatomy of panic disorder. Rev Bras Psiquiatr. 2004;26(3):202-6.

114. 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.

115. Coplan JD, Lydiard RB. Brain circuits in panic disorder. Biol Psychiatry. 1998;44(12):1264-76.