

# Ataques de pânico provocados pelo dióxido de carbono: estudo clínico-fenomenológico

## Carbon dioxide-induced panic attacks: clinical-phenomenologic study

Alexandre M Valença<sup>a</sup>, Antonio Egidio Nardi<sup>a</sup>, Isabella Nascimento<sup>a</sup>, Marco André Mezassalma<sup>a</sup>, Fabiana L Lopes<sup>a</sup> e Walter A Zin<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Laboratório de Pânico e Respiração do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. <sup>b</sup>Laboratório de Fisiologia da Respiração do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Resumo** **Objetivos:** Verificar a sensibilidade de pacientes com transtorno de pânico (TP) ao teste de indução de ataques de pânico com dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) a 35% e analisar a intensidade, a duração e a sintomatologia dos ataques de pânico produzidos por esse agente em laboratório, comparando-os com os ataques de pânico espontâneos nesses pacientes.

**Métodos:** Foram selecionados 31 pacientes com TP com ou sem agorafobia (DSM-IV). Após uma semana sem medicação, os pacientes realizavam duas inalações de capacidade vital: uma de mistura carbogênica (CO<sub>2</sub> 35% e O<sub>2</sub> 65%) e outra de ar atmosférico comprimido (“placebo”), ordenadas ao acaso e separadas por um intervalo de 20 minutos. Essas inalações eram repetidas após duas semanas. Nesse período, os pacientes não recebiam nenhuma medicação psicotrópica.

**Resultados:** Dos pacientes, 22 (71,0%) apresentaram ataque de pânico em pelo menos um dos testes com CO<sub>2</sub>. Os sintomas relatados por eles com maior frequência foram: dificuldade de respirar (n=20, 91,0%), sensação de sufocação/asfixia (n=18, 81,8%), tontura (n=18, 81,8%), estremecimento (n=14, 63,6%), palpitações (n=13, 59,0%) e medo de enlouquecer (n=12, 54,5%). Desse grupo, 11 pacientes (50,0%) consideraram os ataques de pânico experimentados no laboratório mais intensos, comparados aos ataques de pânico espontâneos, quatro (18,2%) consideraram haver a mesma intensidade entre os dois, e sete (31,8%) consideraram o ataque de pânico no laboratório mais leve.

**Conclusão:** Pacientes com TP têm elevada sensibilidade ao CO<sub>2</sub>. A inalação de mistura gasosa com 35% de CO<sub>2</sub> produz sintomas semelhantes aos ataques de pânico espontâneos, em pacientes com TP. Esse teste pode ser considerado um bom modelo laboratorial para o TP.

**Descritores** Ansiedade. Transtorno de pânico. Ataque de pânico. Dióxido de carbono.

**Abstract** **Objectives:** To verify the sensibility of panic disorder patients to carbon dioxide challenge test and the intensity, duration and symptoms of panic attacks produced by the gas in these patients, comparing these data with those from spontaneous panic attacks.

**Methods:** Thirty-one patients with panic disorder with or without agoraphobia (DSM-IV) were selected. After one week without receiving any medication, these patients were asked to perform two full inhalations (vital capacity): one with a carbonic mixture (35% CO<sub>2</sub>, 65% O<sub>2</sub>) and the other with compressed atmospheric air (placebo), assigned randomly and separated by a 20-minute interval. These inhalations were repeated after 2 weeks. During this period no participants in the study received any kind of psychotropic drug.

**Results:** Twenty-two patients (71.0%) had a panic attack in at least one of the tests where the CO<sub>2</sub> mixture was used. Among them (n=22), the most frequently reported symptoms were: shortness of breath (n=20, 91.0%), a feeling of suffocation or asphyxia (n=18, 81.8%), dizziness (n=18, 81.8%), trembling (n=14, 63.6%), palpitations (n=13, 59.0%), and fear of losing one's mind (n=12, 54.5%). Eleven patients (50.0%) thought the laboratory-induced panic attacks were more intense than the spontaneous ones, 4 (18.2%) felt both had the same intensity and 7 (31.8%) considered the laboratory-induced panic attacks as less intense.

**Conclusion:** Panic disorder patients have high sensitivity to CO<sub>2</sub>. The 35% CO<sub>2</sub> mixture inhalation triggers in these patients symptoms similar to those seen in spontaneous panic attacks. This test may be considered a good experimental model for studying panic disorder.

**Keywords** Anxiety. Panic disorder. Panic attacks. Carbon dioxide.

## Introdução

Os procedimentos de indução de ataques de pânico que envolvem testes biológicos têm sido amplamente utilizados na avaliação e na investigação do transtorno de pânico (TP). Alguns estudos revelaram que pacientes com TP apresentam ataques de pânico após procedimentos em que há exposição a agentes como lactato de sódio,<sup>1</sup> cafeína,<sup>2</sup> isoproterenol<sup>3</sup> e dióxido de carbono.<sup>4,5</sup>

Entre os modelos experimentais de ansiedade, os testes de indução de ataques de pânico com dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) a 35% têm algumas características de interesse especial: é um método seguro, não invasivo e utiliza uma técnica simples, provocando nos indivíduos responsivos um aumento intenso de ansiedade, semelhante aos ataques espontâneos de pânico.<sup>6</sup>

O teste de indução de ataques de pânico com CO<sub>2</sub> a 35% é considerado um marcador-traço: parentes em primeiro grau de indivíduos com TP são vulneráveis ao teste.<sup>7,8</sup> O teste também tem potencial de marcador-estado: drogas que são efetivas no tratamento do TP também bloqueiam a resposta ao teste.<sup>9-11</sup> Embora tenha uma boa especificidade, esse teste não é considerado específico para o TP. Pacientes com fobia situacional específica<sup>12</sup> e transtorno de ansiedade social<sup>13</sup> respondem de forma semelhante aos pacientes com TP. Entretanto, o teste diferencia pacientes com TP daqueles com transtorno obsessivo-compulsivo,<sup>14,15</sup> transtorno de ansiedade generalizada<sup>16</sup> e fobia animal.<sup>12</sup> Nestes três últimos, a frequência de ataques de pânico após o procedimento com CO<sub>2</sub> é baixa, não diferindo de controles normais.

É quase impossível um pesquisador presenciar um ataque de pânico espontâneo *in natura*. A maioria das informações disponíveis para um investigador procede de dados retrospectivos descritos pelos pacientes, cuja fidedignidade é incerta. Uma observação direta do ataque de pânico é muito importante. A indução de ataques de pânico em ambiente controlado de laboratório ajuda no entendimento da fenomenologia dos ataques de pânico.<sup>17</sup> Os ataques de pânico provocados pelo CO<sub>2</sub> parecem ser análogos válidos dos ataques espontâneos de pânico.<sup>18</sup>

Um dos objetivos do presente estudo é verificar se pacientes com transtorno de pânico apresentam ataques de pânico quando submetidos ao teste de provocação de ataques de pânico com CO<sub>2</sub> a 35%. Outro objetivo é verificar intensidade, duração e sintomatologia dos ataques de pânico apresentados por pacientes com TP quando submetidos a esse teste.

## Métodos

Foram selecionados 31 pacientes com TP com ou sem

agorafobia, do Laboratório de Pânico & Respiração da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Para o diagnóstico de TP, foi utilizada a Entrevista Clínica Estruturada<sup>19</sup> para o DSM-IV.<sup>20</sup> Os pacientes assinaram um termo de consentimento para participar do estudo. O protocolo do estudo foi realizado de acordo com os princípios da declaração de Helsinki e aprovado pelo comitê de ética do IPUB/UFRJ.

Os pacientes faziam inalações de misturas gasosas (CO<sub>2</sub> 35% e O<sub>2</sub> 65%) em duas ocasiões, separadas por intervalo de duas semanas. Eles eram previamente informados que poderiam apresentar tontura, cefaléia leve ou um aumento de ansiedade após a inalação da mistura gasosa, além de que teriam rápido alívio dos sintomas após o final do teste. A possibilidade de ataque de pânico não foi mencionada, com finalidade de não criar um viés relacionado à expectativa e ao aumento da ansiedade antecipatória.

Para participar do estudo, os pacientes deveriam ter idade entre 18 e 55 anos e relatar pelo menos três ataques de pânico nas duas semanas que antecederam o primeiro dia de teste. Não deveriam ter história de doença respiratória ou cardiovascular. Outros critérios de exclusão foram presença de epilepsia, gravidez, transtorno bipolar, psicoses, retardo mental e depressão maior atual. Todos os pacientes estavam sem uso de qualquer medicação psicotrópica há pelo menos uma semana e apresentavam teste de urina negativo para benzodiazepínicos e outras medicações, antes dos dois testes com CO<sub>2</sub>.

Os pacientes recebiam duas inalações de capacidade vital de uma mistura carbogênica (CO<sub>2</sub> 35% e O<sub>2</sub> 65%) e duas outras com ar atmosférico comprimido (“placebo”), ordenadas ao acaso e separadas por um intervalo de 20 minutos. Essas inalações eram repetidas após duas semanas. Durante esse intervalo, os pacientes não usavam nenhuma medicação psicotrópica. Antes e após cada procedimento, era aplicada a Escala para Avaliação de Ataque de Pânico,<sup>21</sup> na qual a presença e a intensidade de sintomas de ataque de pânico (DSM-IV) experimentados após as inalações recebem escores de 0 a 4 (0 = ausência do sintoma, 4 = sintoma muito intenso), e a Escala Subjetiva de Ansiedade (SUDS)<sup>22</sup> (variação de 0 a 10). Após os procedimentos com ar comprimido e CO<sub>2</sub>, os pacientes eram também solicitados a preencher o “Diário do paciente”, que contém uma lista de sintomas de ataque de pânico (em linguagem simples), de acordo com os critérios do DSM-IV.<sup>20</sup>

O diagnóstico de ataque de pânico foi definido da seguinte forma:<sup>23</sup> (1) presença de quatro ou mais sintomas de ataque de pânico do DSM-IV; (2) pelo menos um sintoma cognitivo de ataque de pânico do DSM-IV (medo de morrer, perder o controle ou enlouquecer); (3) sensação de medo ou pânico semelhante

aos ataques de pânico da vida real; (4) concordância entre dois avaliadores médicos de que o paciente apresentou um ataque de pânico. Também foram aplicadas as escalas de Hamilton para ansiedade,<sup>22</sup> a escala de impressão clínica global (CGI) e a Escala de Avaliação de Semelhanças (desenvolvida no Laboratório de Pânico & Respiração). Nessa escala, o paciente é solicitado a comparar o ataque de pânico que teve durante o procedimento com CO<sub>2</sub> com o ataque de pânico que tem em situações de sua vida, em termos de intensidade, duração e diferenças ou semelhanças entre sintomas.

A amostra foi dividida em dois grupos: 1) GP (grupo cujos pacientes apresentaram ataques de pânico após um dos testes com CO<sub>2</sub>) e 2) GSP (grupo cujos pacientes não apresentaram ataques de pânico após os dois testes com CO<sub>2</sub>).

### Análise estatística

A análise de variância Anova com o teste de Wilcoxon foi utilizada para avaliar as diferenças nos níveis de ansiedade antes e após os procedimentos com ar comprimido e CO<sub>2</sub>. A variável idade foi analisada pelo teste *t* de Student, comparando-se os pacientes que apresentaram ataque de pânico (GP) após um dos testes com CO<sub>2</sub> com aqueles que não apresentaram ataque de pânico (GSP) após o mesmo teste. As diferenças de sexo na amostra e as diferenças na pontuação nas escalas de CGI e Hamilton para ansiedade, bem como o tempo de início de doença, foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney, nesse caso, também sendo comparadas as diferenças entre os dois grupos: GP e GSP. A prova exata de Fisher foi utilizada para comparar os dois grupos no que diz respeito à presença ou à ausência de agorafobia, bem como as diferenças entre os mesmos (GSP e GP) em relação ao aumento de ansiedade medido pela escala SUDS. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

### Resultados

A amostra foi constituída de 31 pacientes com TP com idade média ( $\pm$  DP) de 36,8 $\pm$ 8,3 anos, havendo 18 mulheres e 13 homens. Destes, 23 apresentavam agorafobia. Dos 31 pacientes, 22 (71%) apresentaram ataque de pânico em pelo menos um dos testes com CO<sub>2</sub>. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com resposta positiva (presença de ataque de pânico após um dos testes com CO<sub>2</sub>) ou negativa (ausência de ataque de pânico após os dois testes com CO<sub>2</sub>).

Nenhum paciente apresentou ataque de pânico após inalação de ar atmosférico comprimido. Dos pacientes, 22 (71%) (14 mulheres e oito homens) apresentaram ataque de pânico após pelo menos um dos procedimentos com CO<sub>2</sub> e nove (quatro mulheres e cinco homens) não apresentaram ataque de pânico em nenhum dos dois procedimentos com CO<sub>2</sub>. Não houve diferenças significativas em relação à variável sexo entre os dois grupos (teste de Mann-Whitney, *p*=0,419). No grupo que apresentou ataque de pânico (GP), a idade média ( $\pm$  DP) foi de 35,8 $\pm$ 8,0 anos, ao passo que no grupo que não apresentou ataque de pânico, (GSP) a idade média ( $\pm$ DP) foi de 39,1 $\pm$ 8,7 anos (teste *t* de Student, *p*=0,329). A mediana de início do TP no GP foi de 13 meses (percentil 25% = 3 meses; percentil 75%

= 42 meses). Já no GSP, a mediana do tempo de início do TP foi de 38 meses (percentil 25% = 21 meses; percentil 75% = 126 meses), não havendo diferenças significativas entre os dois grupos (teste de Mann-Whitney, *p*=0,098). No GP (*n*=22), 17 (77,2%) pacientes apresentavam agorafobia. Já no GSP (*n*=9), seis (66,6%) pacientes apresentavam agorafobia (teste exato de Fisher, *p*=0,660). No GP (*n*=22), a mediana do CGI de gravidade foi de 5,0 (percentil 25 = 5,0; percentil 75% = 5,0). No GSP (*n*=9), a mediana do CGI foi de 4,0 (percentil 25% = 4,0; percentil 75% = 4,25). Nesse aspecto, houve diferença significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, *p*=0,006). Em relação ao nível de ansiedade medido pela escala de Hamilton, a pontuação do GP (*n*=22) foi de 24,5 (percentil 25% = 20; percentil 75% = 31). Já no GSP (*n*=9), essa mesma pontuação foi de 21,0 (percentil 25% = 18; percentil 75% = 27,5). Não houve diferenças significativas entre os grupos nesse caso (teste de Mann-Whitney, *p*= 0,231).

Os níveis de ansiedade medidos pela escala SUDS antes e após inalação de ar atmosférico comprimido e CO<sub>2</sub> nos dois grupos também foram medidos (Tabela). Tanto no GP quanto no GSP houve aumento significativo de ansiedade após os procedimentos com CO<sub>2</sub>. O aumento da ansiedade após inalação de ar comprimido nos dois grupos não foi significativo (Tabela).

**Tabela - Níveis de ansiedade medidos pela escala SUDS antes e após inalação de ar atmosférico comprimido e CO<sub>2</sub> nos dois grupos (valores medianos).**

	GP ( <i>n</i> =22)		GSP ( <i>n</i> =9)	
	AR	CO <sub>2</sub>	AR	CO <sub>2</sub>
SUDS antes	Md=5,0 <sup>1</sup> 25%=3,000 75%=7,000	Md=5,0 <sup>2</sup> 25%=3,000 75%=5,000	Md=3,0 <sup>3</sup> 25%=0,750 75%=6,250	Md=2,0 <sup>4</sup> 25%=0,000 75%=5,000
SUDS depois	Md=5,5 <sup>1</sup> 25%=3,000 75%=8,000	Md=8,0 <sup>2</sup> 25%=7,000 75%=10,00	Md=3,0 <sup>3</sup> 25%=0,750 75%=5,250	Md=5,0 <sup>4</sup> 25%=4,000 75%=6,250

<sup>1</sup>Níveis diferentes de ansiedade do GP antes/depois avaliados com ar atmosférico comprimido (teste de Wilcoxon, *p*=0,208)

<sup>2</sup>Níveis diferentes de ansiedade do GP antes/depois avaliados com CO<sub>2</sub> (teste de Wilcoxon, *p*<0,001)

<sup>3</sup>Níveis diferentes de ansiedade do GSP antes/depois avaliados com ar atmosférico comprimido (teste de Wilcoxon, *p*=0,750)

<sup>4</sup>Níveis diferentes de ansiedade do GSP antes/depois avaliados com CO<sub>2</sub> (teste de Wilcoxon, *p*=0,016)

Md = mediana

Um outro dado pesquisado foi a verificação do número de pacientes que tiveram aumento no escore de ansiedade medido pela escala SUDS de valor maior ou igual a 3 (antes/após procedimento com CO<sub>2</sub>) nos dois grupos. Em relação a esse aspecto, 17 (77,2%) do GP (*n*=22) tiveram aumento desses escores dentro desses valores. Já no GSP (*n*=9), apenas dois (22,2%) tiveram tal aumento de ansiedade (teste exato de Fisher, *p*=0,012).

Entre os pacientes que apresentaram ataques de pânico (*n*=22), os sintomas que foram relatados com maior frequência foram: dificuldade de respirar (*n*=20, 91,0%), sensação de sufocação/asfixia (*n*=18, 81,8%), tontura (*n*=18, 81,8%), estremelecimento (*n*=14, 63,6%), palpitações (*n*=13, 59,0%) e medo de enlouquecer (*n*=12, 54,5%) (Figura).

Quando foram solicitados a comparar os ataques de pânico apresentados no laboratório com aqueles da vida real, 11

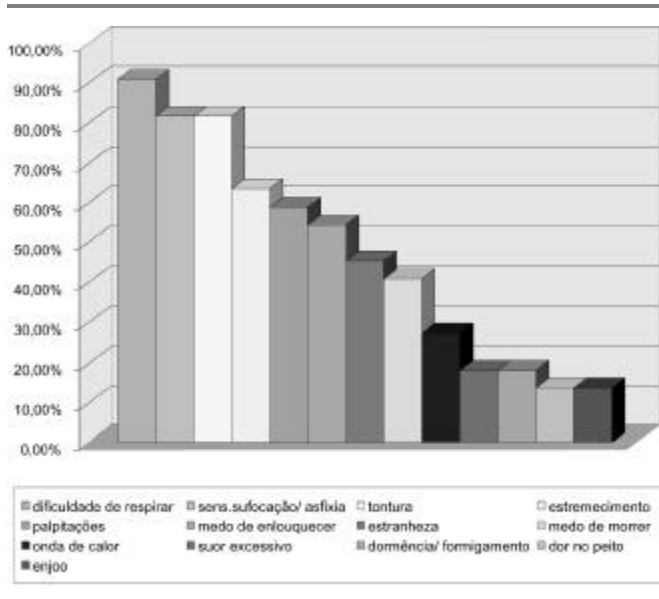


Figura 1 - Sintomas apresentados após inalação de CO<sub>2</sub>.

pacientes (50,0%) consideraram os primeiros mais intensos, quatro (18,2%) consideraram haver a mesma intensidade entre os dois, e sete (31,8%) consideraram o ataque de pânico no laboratório mais leve. Em relação à semelhança entre os sintomas de ataque de pânico apresentados no laboratório e os da vida real, 11 pacientes (50%) os consideraram semelhantes, dez (45,4%) os consideraram um pouco diferentes e apenas um (4,5%) os considerou completamente diferentes um do outro. Já em relação à duração, 19 pacientes (86,3%) consideraram que o ataque de pânico experimentado no laboratório tinha duração menor, enquanto apenas três (13,6%) consideraram o ataque de pânico experimentado no laboratório ter duração maior.

## Discussão

Na amostra deste estudo de pacientes com TP, 22 (71%) apresentaram ataque de pânico após um dos testes de provocação com CO<sub>2</sub>. Este trabalho coincide com os dados da literatura, em relação à elevada sensibilidade ao CO<sub>2</sub> em pacientes com TP.<sup>14,24</sup> A frequência de ataques de pânico encontrada foi maior que a da literatura internacional, considerando o mesmo método, que é em torno de 60%.<sup>25</sup> Um dos fatores que podem explicar esse achado, é que a amostra do presente estudo foi constituída de pacientes graves (com CGI mediano de 5,0), com elevada frequência de ataques de pânico nas duas semanas anteriores ao estudo. Talvez casos mais graves de TP tenham maior sensibilidade ao CO<sub>2</sub>.

Apesar de um estudo<sup>26</sup> apontar a evitação agorafóbica como um fator que aumentaria a probabilidade de reação positiva (ataque de pânico) ao teste de provocação de ataques de pânico com CO<sub>2</sub>, não se encontrou essa correlação na amostra analisada. Dos 23 pacientes com TP e agorafobia e dos 8 pacientes sem agorafobia, 17 (73,9%) e cinco (62,6%), respectivamente, apresentaram ataques de pânico após um dos procedimentos com CO<sub>2</sub>, não havendo diferença significativa nesse

caso. Também não foram encontradas diferenças significativas em relação às variáveis idade, sexo, tempo de início do TP e ansiedade basal (medida pela escala de Hamilton), entre o grupo que apresentou ataque de pânico após o procedimento com CO<sub>2</sub> (GP) e aquele em que não houve ataque de pânico (GSP), mostrando que essas variáveis não influenciam a resposta ao teste com CO<sub>2</sub>.

Battaglia & Perna<sup>6</sup> e Verburg et al<sup>27</sup> consideram a escala SUDS<sup>22</sup> (variação de 0 a 100) como “padrão-ouro” para obtenção do diagnóstico de ataque de pânico nos testes de indução de ataques de pânico com CO<sub>2</sub>. De acordo com esses autores, uma diferença positiva de 26 pontos entre a ansiedade posterior e anterior ao teste com CO<sub>2</sub> traduz a existência de ataque de pânico. No presente estudo, utilizaram-se os critérios do DSM-IV<sup>20</sup> para o diagnóstico de ataque de pânico, replicando alguns estudos anteriores.<sup>12,13,21</sup> Ao se aplicar a escala SUDS (em pontuação de 0 a 10), verificou-se haver aumento significativo de ansiedade após o procedimento com CO<sub>2</sub> nos pacientes que apresentaram ataques de pânico e naqueles em que isto não ocorreu (Tabela). Com base apenas nesses dados, poder-se-ia afirmar que o aumento da ansiedade medida pela escala SUDS não distingue pacientes que apresentam ou não ataques de pânico. Por outro lado, quando se compara o número de pacientes que tiveram aumento no escore de ansiedade medido por essa escala, de valor maior ou igual a 3, à semelhança de critérios de estudos anteriores,<sup>6,27</sup> verifica-se que 17 (77,2%) do GP e apenas dois (22,2%) do GSP tiveram aumento de ansiedade dentro desses valores, após o procedimento com CO<sub>2</sub>, sendo essa diferença estatisticamente significativa. O valor dessa escala como instrumento diagnóstico de ataque de pânico em estudos com indução laboratorial de ataques de pânico deverá continuar a ser pesquisado. O ataque de pânico parece ser uma alteração qualitativa e não apenas quantitativa nos níveis de ansiedade.

Embora os ataques de pânico tenham uma importância central no TP, o conhecimento sobre eles é limitado e baseado em dados retrospectivos, cuja fidedignidade é incerta. Poucos estudos fenomenológicos sobre TP têm sido realizados, a maioria em ambiente natural, não controlado. Shioiri et al<sup>28</sup> entrevistaram 247 pacientes com TP (DSM-III-R), avaliando os sintomas que aconteceram durante o ataque de pânico mais recente dos pacientes. Os sintomas mais encontrados foram palpitação, dispnéia, tontura e sensação de desmaio. Margraf et al,<sup>29</sup> num estudo com 27 pacientes com TP (DSM-III), constataram que os sintomas mais frequentemente descritos foram palpitação, tontura, dispnéia, náusea, sudorese e dor ou desconforto no peito. De Beurs et al,<sup>30</sup> avaliando 1.276 ataques de pânico registrados por 94 pacientes com TP (DSM-III-R), verificaram que os sintomas mais frequentes foram palpitação (78%), tontura (75%), sudorese (66%), dificuldade de respirar (65%) e tremores (65%).

Igualmente, há uma escassez de estudos fenomenológicos sobre ataques de pânico provocados em laboratório, em pacientes com TP. Em um deles,<sup>31</sup> foi utilizado o teste de indução de ataques de pânico com CO<sub>2</sub> a 35% em 51 pacientes com TP (DSM-III-R). Estes foram divididos em dois subtipos: um “respiratório” (n=28), cujo grupo apresentava sintomas

respiratórios proeminentes na vigência do ataque de pânico (falta de ar, sufocamento, sensação de asfixia, dor no peito, desconforto torácico, formigamento) e outro “não-respiratório”. Foi verificado que 22 (79%) dos 28 pacientes do subtipo “respiratório” e 11 (48%) dos 23 pacientes do subtipo “não-respiratório” apresentaram ataques de pânico após inalação de CO<sub>2</sub> a 35% (diferença estatisticamente significativa). É levantada a hipótese de que os indivíduos com o subtipo “respiratório” de TP seriam mais sensíveis ao teste de indução de ataques de pânico com CO<sub>2</sub>.

No presente estudo, os sintomas respiratórios foram os mais freqüentes: dificuldade de respirar (91,0%) e sensação de sufocação/asfixia (81,8%). Outros sintomas freqüentes foram tontura (81,8%), estremecimento (63,6%), palpitações (59,0%) e medo de enlouquecer (54,5%). É importante salientar que a maioria desses sintomas está também entre os mais descritos nos estudos fenomenológicos naturais do TP.<sup>28-30</sup> Quando os pacientes foram solicitados a comparar os ataques de pânico experimentados no laboratório com aqueles experimentados em situação ambiental, 50,0% os consideraram semelhantes, e 45,4%, um pouco diferentes. Apenas um (4,5%) paciente os considerou completamente diferentes. Todos esses dados permitem afirmar que os ataques de pânico provocados pelo CO<sub>2</sub> em laboratório constituem análogos válidos dos ataques de pânico da vida real experimentados por esses pacientes. Uma limitação deste estudo é o fato da amostra ser pequena (n=31).

Outros estudos fenomenológicos tentaram relacionar os sintomas de ataques de pânico com outros aspectos do TP. Em um deles<sup>32</sup> foi utilizada uma inalação de capacidade vital de CO<sub>2</sub> a 35% em 20 pacientes com TP, sendo encontrado que os sintomas falta de ar e sensação de sufocação ou asfixia se correlacionavam significativamente com a ansiedade subjetiva, sugerindo um papel específico dos sintomas respiratórios no TP. Bandelow et al<sup>33</sup> encontraram que um subgrupo de pacientes com TP com sintomas cardiorespiratórios (medo de morrer, dor no peito, dispnéia, parestesias e sensação de sufocação) tinham

menos ataques de pânico situacionais e mais ataques de pânico espontâneos. Biber & Alkin<sup>31</sup> apontam para o fato de que, de uma forma geral, aqueles pacientes com sintomas respiratórios proeminentes têm mais ataques de pânico espontâneos e noturnos; história de experiência traumática passada de sufocação; passado de doenças respiratórias; história de tabagismo intenso; maior duração do TP; e melhor resposta ao tratamento com antidepressivos tricíclicos.

De acordo com Griez & Hout,<sup>34</sup> a principal diferença entre os ataques de pânico espontâneos e induzidos pelo CO<sub>2</sub> é que estes últimos têm duração menor e são facilmente reversíveis. Nesse aspecto, os resultados estão de acordo com a afirmação desses autores: 86,3% dos pacientes consideraram que o ataque de pânico experimentado no laboratório tinha duração menor. Já em relação à intensidade do ataque de pânico, Sanderson & Wetzler,<sup>18</sup> em estudo de revisão, afirmam que ataques de pânico provocados pelo CO<sub>2</sub> em laboratório são menos intensos que os ataques de pânico situacionais, apontando mecanismos cognitivos para justificar esse dado. Não se encontrou isto neste estudo: 50,0% dos pacientes consideraram o ataque de pânico experimentado no laboratório mais intenso do que o situacional, e 18,2% consideraram haver a mesma intensidade entre os dois. Apenas 31,8% dos pacientes consideraram o ataque de pânico do laboratório mais leve, comparado ao situacional.

## Conclusão

Pacientes com TP têm elevada sensibilidade ao CO<sub>2</sub>. A inalação de CO<sub>2</sub> 35% produz sintomas semelhantes aos ataques de pânico espontâneos, em pacientes com TP. Esse teste pode ser considerado um bom modelo laboratorial para o TP.

O fato de que ataques de pânico podem ser provocados em laboratório por meio de intervenções fisiológicas e farmacológicas é relevante. A descoberta de mecanismos pelos quais o teste com CO<sub>2</sub> provoca ataques de pânico em pacientes vulneráveis aprofundará o entendimento sobre a fisiopatologia do TP.

## Referências

- Gorman JM, Batista D, Goetz R, Dillon DJ, Liebowitz MR, Fyer AJ et al. A comparison of sodium bicarbonate and sodium lactate infusion in the induction of panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:145-50.
- Uhe TW. Caffeine-induced anxiety. An ideal chemical model of panic disorder. In: Asnis GM, Praag HM, editors. *Panic Disorder: clinical, biological, and treatment aspects*. New York: John Wiley & Sons Inc; 1995. p.181-205.
- Shear MK. Pathophysiology of panic: a review of pharmacologic provocative tests and naturalistic monitoring data. *J Clin Psychiatry* 1986;47(Suppl 6):18-26.
- Papp LA, Klein DF, Gorman JM. Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1149-57.
- Papp LA, Klein DF, Martinez JM, Schneier F, Cole R, Liebowitz MR et al. Diagnostic and substance specificity of carbon dioxide-induced panic. *Am J Psychiatry* 1993;150:250-7.
- Bataglia M, Perna G. The 35% CO<sub>2</sub> challenge in panic disorder: optimization by receiver operating characteristic (roc) analysis. *J Psychiatr Res* 1995;29:11-119.
- Coryell W. Hypersensitivity to carbon dioxide as a disease-specific trait marker. *Biol Psychiatry* 1997;41:259-63.
- Perna G, Cocchi S, Bertani A, Arancio C, Bellodi L. Sensitivity to 35% CO<sub>2</sub> in healthy 1<sup>st</sup> degree relatives of patients with Panic Disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:623-25.
- Valença AM. Bloqueio através do clonazepam de ataques de pânico provocados pelo dióxido de carbono [dissertação]. Rio de Janeiro: COSEGIP – IPUB/UFRJ; 1997.
- 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;17:97-101.
- 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;94:179-84.
- Verburg C, Griez E, Meijer J. A 35% carbon dioxide challenge in simple phobias. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:420-3.
- Caldirola D, Perna G, Arancio C, Bertani A, Bellodi L. The 35% challenge test in patients with social phobia. *Psychiatry Res* 1997;71:41-8.

14. Griez E, Loof C, Pols H, Zandbergen J, Lousberg H. Specific sensitivity of patients with panic attacks to carbon dioxide inhalation. *Psychiatry Res* 1990;31:193-9.
15. Perna G, Bertani A, Arancio C, Ronchi P, Bellodi L. Laboratory response of patients with panic and obsessive-compulsive disorders to 35% CO<sub>2</sub> challenges. *Am J Psychiatry* 1995;152:85-9.
16. 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;152:1081-3.
17. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:306-17.
18. Sanderson WC, Wetzler S. Five percent carbon dioxide challenge: valid analogue and marker of panic disorder. *Biol Psychiatry* 1990;27:689-701.
19. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBM. Structured Clinical Interview Diagnostic (SCID) for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version (SCID-CV). Washington (DC): American Psychiatric Press; 1997.
20. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.
21. Sanderson WC, Wetzler S, Asnis GM. Alprazolam blockade of CO<sub>2</sub>-provoked panic in patient with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:1220-2.
22. Bech P, Kasrup M, Rafaelsen OJ. Mini-compendium of rating scales for states of anxiety, depression, mania, schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73(Suppl 326):1-37.
23. Sanderson WC, Rapee R, Barlow DH. The influence of an illusion of control on panic attacks induced via inhalation of 5.5% carbon dioxide-enriched air. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:157-62.
24. Gorman JM, Papp LA, Martinez J, Goetz RR, Hollander E, Liebowitz MR et al. High-dose carbon dioxide challenge test in anxiety disorder patients. *Biol Psychiatry* 1990;28:743-57.
25. Valença AM, Nardi AE, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin W. Ataques de pânico provocados pelo dióxido de carbono: etiopatogenia, bloqueio através de psicofármacos e terapia cognitivo-comportamental. *J Bras Psiquiatr* 2000;49:69-80.
26. Lynch P, Bakal D, Whitelaw W, Fung T, Rose L. Agoraphobic avoidance and panic frequency as predictors of laboratory induced panic attacks. *Behav Res Ther* 1992;30:591-6.
27. Verburg K, Perna G, Bellodi L, Griez E. The 35% CO<sub>2</sub> panic provocation challenge as a diagnostic test for panic disorder. In: Bellodi L, Perna G, editors. *The panic respiration connection*. Milan: MDM Medical Media Srl; 1998. p.51-68.
28. Shioiri T, Someya T, Murashita J, Takahashi S. The symptom structure of panic disorder: a trial using factor and cluster analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:80-6.
29. Margraf J, Taylor B, Ehlers A, Roth WT, Agras WS. Panic attacks in the natural environment. *J Nerv Mental Disease* 1987;175:558-65.
30. de Beurs E, Garsen B, Buikhuisen M, Lange A, van Balkom A, van Dyck R. Continuous monitoring of panic. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:38-45.
31. Biber B, Alkin T. Panic disorder subtypes: differential responses to CO<sub>2</sub> challenge. *Am J Psychiatry* 1999;156:739-48.
32. Zandbergen J, Pols H, Fernandez I, Griez E. An analysis of panic symptoms during hypercarbia compared to hypocarbia in patients with panic attacks. *J Affective Disorders* 1991;23:131-6.
33. Bandelow B, Amering M, Benkert O, Marks I, Nardi AE, Osterheider M et al. Cardio-respiratory and other symptom clusters in panic disorder. *Anxiety* 1996;2:99-101.
34. Griez E, Van den Hout MA. Carbon dioxide and anxiety: cardiovascular effects of a single inhalation. *J Behav Ther Exper Psychiatry* 1983;14:297-304.

---

### Correspondência

Alexandre Martins Valença

Rua da Cascata 13/501 - Tijuca

20530-080 Rio de Janeiro, RJ, Brasil

E-mail: avalen@uol.com.br

---